N° D'ORDRE:
10

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Mme Pierre BONICHON
née Yvette GERMAIN
INGÉNIEUR-CHIMISTE E. C. B.

Soutenue le 30 mars 1938 devant la Commission d'examen.

SYNTHÈSES DE COMPOSÉS DÉRIVANT DE L'ORTHO-NITRANISOL

Président	MM. TRUCHET ..	professeur,
Examinateurs	QUELET	professeur,
	BRUS	professeur,

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIERE
18, Rue du Peugue
—
1938

N° D'ORDRE :
10

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Mme Pierre BONICHON
née Yvette GERMAIN
INGÉNIEUR-CHIMISTE E. C. B.

Soutenue le mars 1938 devant la Commission d'examen.

SYNTHÈSES DE COMPOSÉS DÉRIVANT DE L'ORTHO-NITRANISOL

Président ..... MM. TRUCHET .. professeur,

Examinateurs ..... QUELET ..... professeur,
BRUS..... professeur.

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIERE
18, Rue du Peugue

1938

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DES SCIENCES

	MM.	
Doyen	CHAINE	Anatomie comparée et Embryogénie.
Doyens honoraires.	PADÉ	Recteur honoraire de l'Académie d'Aix.
	PICART	
	DUPONT.....	Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.
Professeurs honoraires.	BÉNARD	
	BOUNHIOL	
	DAURE.....	Recteur de l'Académie de Caen.
	DEVAUX	
	DUPONT	
	GUINCHANT	
	PICART	
	RICHARD	
Professeurs.....	CHAINE	Anatomie comparée et Embryogénie.
	TROUSSET ..	Mécanique rationnelle.
	MERCIER ...	Physique générale.
	FEYTAUD ...	Zoologie et Physiologie animale.
	DAGUIN	Géologie et minéralogie.
	DANGEARD ..	Botanique.
	GENEVOIS ..	Physiologie végétale et chimie biologique.
	MILLOUX....	Calcul infinitésimal et Analyse supérïeure.
	TRUCHET....	Chimie organique.
	QUELET	Chimie minérale et Chimie physique.
	BRUS	Chimie.
	BRELOT	Mathématiques générales.
	AVEL	Zoologie.
	N.	Physique expérimentale.
Maîtres de conférences honoraires	MANVILLE	
	ARRIVAUT	
Maîtres de conférences	GLANGEAUD .	Minéralogie.
	ROUSSET ...	Physique.
	DUFRENOY ..	Botanique.
Maître de conférences-adjoint	DE PUYMALY	
Secrétaire	ARTIGUELONG	

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PERE

A MA MERE

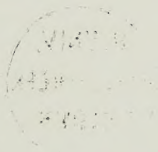
En témoignage d'affection et de profonde reconnaissance.

A MON MARI

Qui n'a jamais cessé de me conseiller et de m'encourager.

A MA SŒUR

A MON FRERE



A TOUS LES MIENS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0065

A Monsieur R. QUELET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur G. DUPONT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

INTRODUCTION

Les éthers-oxydes phénoliques chlorométhylés, c'est-à-dire possédant un radical CH_2-Cl lié directement au noyau benzénique, sont le point de départ d'importantes synthèses organiques. Aussi, nous a-t-il paru intéressant de choisir parmi eux, le dérivé chlorométhylé de l'orthonitranisol, d'en étudier sa formation et son rôle dans la préparation synthétique de quelques-uns de ses dérivés.

Préparation synthétique des éthers-oxydes chlorométhylés.

Les éthers-oxydes phénoliques chlorométhylés se forment par condensation de l'éther-oxyde phénolique, avec les produits provenant de l'action de l'acide chlorhydrique sur l'aldéhyde formique. Il se substitue un radical CH_2-Cl à un atome d'hydrogène du noyau benzénique, suivant la réaction :

$$Ar\text{-}H + CH_2O + ClH \longrightarrow H_2O + Ar\text{-}CH_2Cl$$

On peut admettre qu'il se forme d'abord de l'alcool chlorométhylique qui peut, soit réagir directement sur la molécule Ar-H (I), soit se condenser sur lui-même pour donner de l'oxyde de méthyle dichloré. Celui-ci réagit à son tour sur Ar-H pour donner également le dérivé chlorométhylé (II).

$$Ar\text{-}H + OH\text{-}CH_2Cl \longrightarrow H_2O + Ar\text{-}CH_2Cl \quad (I)$$

$$2\,Ar\text{-}H + ClCH_2\text{-}O\text{-}CH_2Cl \longrightarrow H_2O + 2\,Ar\text{-}CH_2Cl \quad (II)$$

La réaction de chlorométhylation est toujours accompagnée d'une réaction secondaire qui parfois peut être très importante.

En effet, le dérivé chlorométhylé peut, au fur et à mesure de sa formation, se condenser avec l'éther-oxyde phénolique et donner un dérivé du diphénylméthane, suivant la réaction :

$$Ar\text{-}H + Ar\text{-}CH_2Cl \longrightarrow ClH + Ar\text{-}CH_2\text{-}Ar$$

Historique de la chlorométhylation des éthers-oxydes phénoliques.

Les éthers-oxydes phénoliques sont restés longtemps sans pouvoir être chlorométhylés, les essais faits tant par Stephen, Short et Gladding[1] que par Sommelet[2] ayant été infructueux ou n'ayant donné que des dérivés du diphénylméthane.

C'est M. R. Quelet[3], qui le premier, dès 1932 appliqua avec succès la réaction de chlorométhylation à de nombreux éthers-oxydes phénoliques.

Voici par ordre chronologique les origines de la chlorométhylation. Les premières « chlorométhylations » remontent à 1901[4]. Elles furent effectuées sur des phénols substitués, portant un atome ou un groupement électro-négatif tels que Cl, Br, NO_2, CHO, etc.

Sommelet[5], en 1913, appliqua cette réaction aux carbures benzéniques.

Un peu plus tard, Stephen, Short et Gladding, en 1920[6], Blanc[7], en 1923, préparent à leur tour le chlorure de benzyle et ses homologues.

Comme nous l'avons déjà dit, dès 1932, R. Quelet et ses élèves chlorométhylent de nombreux éthers-oxydes phénoliques. Parmi eux citons ceux :

Des ortho, méta et para nitranisols et parabromo-anisol[8];

De l'anisol, des crésolates et du thymate de méthyle[9];

1. Stephen, Short et Gladding, *J. Chem. Soc.*, 1920, *117*, 510, 527.
2. Sommelet, *Bull. Soc. Chim.*, 1914, *15*, 107.
3. R. Quelet, C. R., 1932, *195*, 155.
4. Bayer et Cie, *D. R. P.*, n^{or} 113, 512; 132, 475; 136, 680. — Stoermer et Behn, *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1901, *32*, 2455.
5. Sommelet, C. R., 1913, *157*, 1443.
6. Stephen, Short et Gladding (*loc. cit.*).
7. Blanc, *Bull. Soc. Chim.*, 1923, *33*, 313.
8. R. Quelet (*loc. cit*), et *Bull. Soc. Chim.*, 1934, *1*, 539.
9. R. Quelet, *Bull. Soc. Chim.*, 1933. *53*, 851; 1936, *3*, 1796; et C. R. 1934, *198*, 102.

Du para-crésolate de méthyle[1] ;

De l'aldéhyde anisique[2].

Signalons également que M. R. Quelet a étendu la réaction de chlorométhylation des éthers-oxydes phénoliques, en l'appliquant aux homologues de l'aldéhyde formique, réalisant ainsi une méthode générale de chloroalcoylation.

Objet de ce travail.

Pour préparer le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène R. Quelet a utilisé la méthode préconisée par Blanc (*loc. cit.*) pour la synthèse du chlorure de benzyle.

A cet effet, il a saturé rapidement, à 70°, un mélange bien agité, de trioxyméthylène, de chlorure de zinc et d'ortho-nitranisol, par un courant d'acide chlorhydrique sec. Il a obtenu le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène et une petite quantité de dinitro-3-3' diméthoxy-4-4' diphénylméthane.

Reprenant la préparation du nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène, nous sommes arrivés après plusieurs essais, en modifiant les teneurs des corps réagissants, notamment celle du catalyseur, chlorure de zinc, et en augmentant la température à obtenir ce corps à partir de l'ortho-nitranisol avec un rendement quantitatif.

Le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène, nous a alors servi, de point de départ, pour réaliser plusieurs synthèses, notamment celles de l'alcool et de l'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzylique.

Nous avons préparé l'alcool par deux réactions différentes :

1° Par saponification directe du chlorure, à chaud, par une solution aqueuse de carbonate de potasse.

2° Par acétylation du chlorure, et saponification à froid, de l'acétate obtenu, au moyen d'une solution aqueuse de potasse.

Par action des alcoolates alcalins sur le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène, nous avons obtenu plusieurs éthers-oxydes de

1. J. Ducasse, thèse Sciences, Paris, 1937.
2. R. Quelet et J. Allard, C. R., 1937, *205*, 238.

l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique. Un essai de réduction sur l'éther méthylique, nous a conduit au nitroso-3 méthoxy-4 α-méthoxytoluène.

Nous avons également fait la synthèse de l'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzylique à partir du chlorure.

La transformation du chlorure en aldéhyde a été effectuée par deux méthodes :

1° Oxydation par la méthode de Grimaux et Lauth.

2° Action sur l'hexaméthylène-tétramine et hydrolyse du complexe formé suivant la technique de Sommelet.

Dans cette dernière réaction il se forme outre l'aldéhyde attendu, une quantité importante de nitro-3 méthoxy-4 benzylamine, que nous avons pu isoler ainsi que son chlorhydrate.

La nitro-3 méthoxy-4 benzylamine s'obtient, seule, et avec un rendement satisfaisant, par action de l'hexaméthylène-tétramine en solution chloroformique, en utilisant le mode opératoire de Delépine.

L'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzylique nous a permis de réaliser quelques condensations de Perkin. En le faisant réagir avec des corps à groupement méthylique, tels que des méthylcétones, en présence de soude diluée, et avec l'anhydride acétique, nous avons obtenu des cétones et un acide, non saturés que nous avons pu identifier.

Le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène nous a également servi à préparer des dérivés substitués du diphénylméthane, par condensation avec quelques éthers-oxydes phénoliques tels qu'anisol, paracrésolate de méthyle, ortho-nitranisol.

La méthode utilisée est voisine de celle de Friedel et Crafts, le catalyseur employé est du chlorure de zinc anhydre. Enfin, le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène réagissant facilement sur le malonate d'éthyle sodé, nous avons pu isoler l'ester diéthylique de l'acide nitro-3 méthoxy-4 benzylmalonique, et par saponification, l'acide lui-même.

Nous avons divisé ce travail en cinq chapitres :

Chapitre premier : Préparation synthétique du nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène.

Chapitre deuxième : Passage du chlorure à l'alcool correspondant. Préparation de quelques éthers-oxydes. Essai de réduction.

Chapitre troisième : Passage du chlorure au nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde et à la nitro-3 méthoxy-4 benzylamine.

Chapitre quatrième : Condensation de l'aldéhyde avec quelques cétones méthyliques et avec l'anhydride acétique.

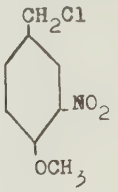
Chapitre cinquième : Condensation du chlorure avec quelques éthers-oxydes phénoliques et avec le malonate d'éthyle sodé.

Nous ne saurions commencer l'exposé de ce travail sans remercier notre maître M. R. Quelet, professeur de chimie-physique et de chimie minérale à la Faculté des sciences de Bordeaux, qui a bien voulu nous accueillir dans ses laboratoires et diriger nos recherches. Il n'a jamais cessé de nous conseiller et de nous encourager. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre bien vive gratitude et de notre profond dévouement.

Nous devons également remercier M. J. Allard, docteur ès sciences physiques, assistant à la Faculté des sciences de Bordeaux, pour l'aide et les conseils qu'il nous prodigua toujours.

CHAPITRE PREMIER

Préparation du Nitro-3 Méthoxy-4 α-Chlorotoluène.



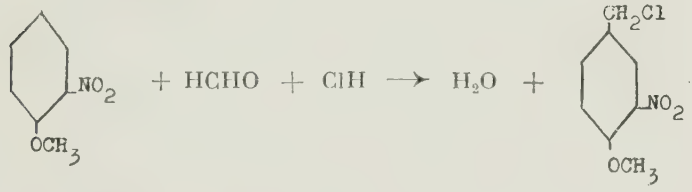
Le nitro-3 méthoxy-4 *a*-chlorotoluène a été obtenu tout d'abord par Jacobs et Heidelberger[1] par éthérification de l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique au moyen de l'acide chlorhydrique.

Il se prépare d'une façon beaucoup plus avantageuse par chlorométhylation de l'ortho-nitranisol. Celle-ci peut être réalisée en chauffant ce corps avec un mélange de formol et d'acide chlorhydrique[2]. Behagel et Freienschner[3] opèrent également ainsi; ils chauffent pendant six heures, en présence d'un courant rapide de gaz chlorhydrique, 20 grammes d'ortho-nitranisol, 40 grammes de formol et 180 grammes d'acide chlorhydrique concentré; le rendement de cette préparation n'est pas indiqué.

R. Quelet[4] effectue cette chlorométhylation par la méthode de Blanc en saturant par le gaz chlorhydrique un mélange de

1. Jacobs et Heidelberger, *J. Biol. Chem.*, 1915, *20*, 659.
2. I. G. Farbenindustrie A. G., *D. R. P.*, n^{os} 569-570.
3. Behagel et Freienschner, *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1934, *67*, 1377.
4. R. Quelet, *Bull. Soc. Chim.*, 1934, *1*, 544.

nitranisol, de polyoxyméthylène et de chlorure de zinc. Dans les deux cas, la réaction correspond à l'équation :



et l'on obtient un seul isomère, le méthoxy-4 nitro-3 α-chlorotoluène fondant à 86°.

Mode opératoire.

Le mode opératoire utilisé par R. Quelet est le suivant :

Un mélange bien agité de :

O-nitranisol	150	grammes
trioxyméthylène	15	—
chlorure de zinc	20	—

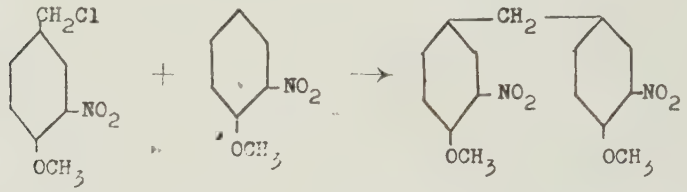
est saturé par un courant rapide de gaz acide chlorhydrique, la température étant maintenue à 70°.

La saturation doit s'effectuer en moins d'un quart d'heure. Le produit est versé dans l'eau froide et agité jusqu'à prise en masse; les cristaux essorés, sont lavés à l'eau froide et séchés.

Par cristallisation dans l'alcool, on obtient le chlorure sous forme d'aiguilles soyeuses, légèrement jaunes, fondant à 86° et bouillant à 195-196° sous 16 mm.

Par essorage, les cristaux abandonnent de l'ortho-nitranisol, que l'on peut décanter, laver, sécher, sur du chlorure de calcium et distiller dans le vide. R. Quelet récupère ainsi du chlorure passant à 195-200° sous 16 mm. et qui cristallise par refroidissement. Le résidu de la distillation se solidifie à son tour et, par cristallisations successives dans l'alcool, donne un corps jaune, bien cristallisé, fondant à 163° qui est le

dinitro-3-3' diméthoxy-4-4' diphénylméthane[1]. Celui-ci prend naissance d'après la réaction secondaire :



Nous avons cherché à perfectionner cette méthode en ajoutant une plus grande proportion de polyoxyméthylène de façon à utiliser la totalité de l'ortho-nitranisol. Les rendements restent excellents si l'on n'opère que sur de petites quantités de produits, mais dès que l'on se propose de traiter des masses de nitranisol de l'ordre de 2 molécules-grammes, la réaction secondaire acquiert de l'importance et la purification du chlorure devient très laborieuse.

Pour diminuer l'importance de la réaction secondaire, nous avons songé à opérer en milieu aqueux, en remplaçant le polyoxyméthylène par le formol ordinaire à 40 %. La condensation s'effectue alors dans de très bonnes conditions si l'on opère avec des quantités suffisantes de produits et si la saturation est conduite rapidement de façon à porter la température du mélange vers 90-95°.

La chlorométhylation est effectuée dans un Erlenmeyer d'un litre muni d'un agitateur rotatif, à joint de mercure, et d'un thermomètre plongeant dans le liquide. Avant son utilisation le gaz acide chlorhydrique barbotte dans un flacon de Durand renfermant de l'acide sulfurique; le gaz non absorbé, passe dans un flacon de garde et est recueilli par dissolution dans l'eau.

Matières premières.

Pour réaliser la synthèse du nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène, nous avons utilisé de l'ortho-nitranisol, de l'aldéhyde formique et du chlorure de zinc.

1. R. Quelet, *Bull. Soc. Chim.*, 1934, *1*, 548.

L'ortho-nitranisol est un produit industriel d'un prix peu élevé. C'est un liquide huileux, jaune doré, qui présente les constantes suivantes :

Eb. : 272° $n_D^{20} = 1{,}56204$ $d_4^{25} = 1.2472$ P.F. = 10°1

Nous avons employé au cours de ce travail, de l'ortho-nitranisol commercial pur, que nous avons rectifié par distillation sous pression réduite, et dont nous avons vérifié le point de congélation.

L'aldéhyde formique utilisé est une solution aqueuse à 40 %.

Comme catalyseur nous nous sommes servi de chlorure de zinc purifié et fondu, conservé à l'abri de l'humidité, et que nous broyions finement et rapidement à chaque opération.

Premier essai :

On introduit dans l'Erlenmeyer le mélange suivant :

O-nitranisol	200	grammes
formol à 40 %	100	—
chlorure de zinc	74	—

L'agitateur étant mis en marche, on traite par un courant rapide d'acide chlorhydrique. La température qui monte rapidement est maintenue à 70° par refroidissement extérieur. Au bout de 40 minutes la saturation est terminée; on traite par de l'eau froide qui, après plusieurs minutes d'agitation, provoque la précipitation du dérivé chloré sous forme de flocons légèrement jaunes que l'on lave soigneusement à l'eau, pour éliminer tout le chlorure de zinc. Le précipité est essoré, séché et repris par de l'alcool bouillant. On filtre à chaud pour séparer le dérivé du diphénylméthane très peu soluble. La solution, par refroidissement, laisse déposer du chlorure sous forme de belles aiguilles fondant à 86°.

1. Jaeger, *Z. anorg. Chem.*, *101*, 130.
D'autres auteurs ont donné les constantes suivantes :
Brunch, *Z. anorg. Chem.*, 1867, 205 : Eb. = 265° $d^{26} = 1{,}249$.
Hantzsch, *Ber. disch. chem. Ges.*, 1907, 39 : P. F. = 9°4.
Schmidt, *J. phys. chem.*, *58*, 521 : $d_4^{20} = 1{,}2540$.
Holleman de Moory, *Rec. Trav. Chim. P. B.*, 35, *17*, 26 : Eb. = 273°.

L'huile obtenue lors du premier essorage est décantée, lavée, et mise dans un mélange réfrigérant; elle abandonne ainsi d'autres cristaux qui, réunis à ceux de premier jet, nous ont fourni 115 grammes de nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène (rendement de 43,5 % du rendement théorique).

Dans d'autres essais le rendement a été accru en augmentant la proportion de formol et en laissant la température s'élever.

Deuxième essai (influence du formol) :

Le mélange suivant :

O-nitranisol	315	grammes	(1 mol.)
formol à 40 %	225	—	(1 1/4 mol.)
chlorure de zinc	165	—	

a été traité comme précédemment par un courant rapide de gaz chlorhydrique. La température qui a atteint 75° au bout d'un quart d'heure est montée jusqu'à 80°; la durée de saturation a été de 1 h. 1/2.

Après traitement par l'eau froide tout s'est pris en masse sous forme d'aiguilles légèrement jaunes.

Après deux cristallisations dans l'alcool on a obtenu 300 gr. de nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène fondant à 86°. Le rendement est ainsi passé à 72,5 %.

Troisième essai (influence de la température) :

Les meilleurs rendements sont obtenus en opérant de la façon suivante : le mélange ayant la même composition que dans l'essai précédent, on fait passez le gaz chlorhydrique sans refroidir. La température monte rapidement; au bout de 20 minutes elle atteint 95°, s'y maintient pendant une demi-heure environ, puis redescend doucement jusqu'à 50°. A ce moment la saturation est terminée. On continue cependant à faire passer le courant gazeux 20 minutes environ jusqu'à ce que le contenu de l'Erlenmeyer se prenne en masse.

On arrête alors aussi rapidement que possible l'arrivée du gaz et l'agitation mécanique; on débranche l'appareil, on y ajoute de l'eau et c'est avec quelques difficultés que l'on

extrait le dérivé chlorométhylé. Celui-ci en effet est en masse compacte et dure, souvent il faut porter l'Erlenmeyer au bain-marie pour pouvoir sortir le produit de la réaction. Il est alors traité comme précédemment.

De cette façon un mélange de :

O-nitranisol	300	grammes
formol à 40 %	225	—
chlorure de zinc	165	—

nous a donné 375 grammes de nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène, ce qui représente un rendement de 94 %.

Tableau récapitulatif des résultats.

Pour faciliter la lecture de ce tableau, nous avons ramené la quantité d'ortho-nitranisol traitée dans chaque opération à 100 grammes.

$$\text{Rendement} = \frac{\text{poids du chlorure obtenu}}{\text{poids du chlorure correspondant à la transformation totale de l'ortho-nitranisol}}$$

O-nitranisol	Formol à 40 %	Chlorure de zinc	Température	Poids de chlorure	Rendement
100	50	36,8	70°	57,50	43,5
100	75	55	75°-80°	95,25	72,8
100	75	55	95°	125	94

Le mode opératoire précédent permet donc d'obtenir facilement et rapidement le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène.

Constantes physiques et constitution.

Il se présente sous forme d'aiguilles soyeuses, jaunes fondant à 86° et bouillant à 195-196° sous 16 mm. Il est très stable, très soluble dans l'alcool bouillant, peu à froid; il est également assez peu soluble dans l'éther froid, insoluble dans l'éther de pétrole, mais soluble dans l'acétone.

Dosage d'azote (méthode de Dumas) :

Poids de substance = 0,3355 g.

$V = 20{,}3\ cm^3$ $P = 764$ mm. $T = 20°$

Azote % pour $C_8H_8O_3NCl$ { Calculé = 6,94 ; Trouvé = 6,92

Dosage de chlore :

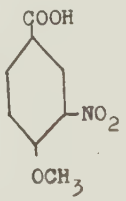
Poids de substance = 0,2762 g.

Cl Ag ..... 0,1966 g.

Cl % pour $C_8H_8O_3NCl$ { Calculé = 17,62 ; Trouvé = 17,60

Oxydation permanganique.

Oxydé à chaud par du permanganate de potasse à 5 %, il donne l'acide nitro-3 méthoxy-4 benzoïque qui se présente sous forme d'aiguilles blanches, solubles dans l'alcool et fondant à 190°[1].



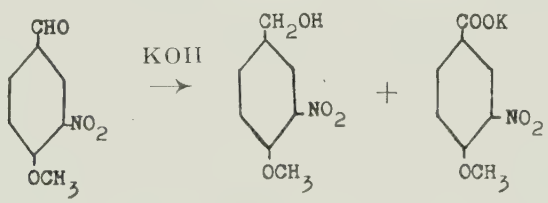
1. Stoermer et Benh, *Ber. disch. chem. Ges.*, 1901, *34*, 2459 : P. F. = 187°.
Salkowski, *Ann.*, 1872, *163*, 6 : P. F. = 186-187°.
Auwers, *Ber. disch. chem. Ges.*, 1897, *30*, 1477 : P. F. = 186-190°.
de Lange, *Rec. Trav. Chim. P. B.*, 1926, *45*, 19 : P. F. = 187°.
Froedlicher et Cohen, *J. Chem. Soc.*, 1915, *20*, 659 : P. F. = 189-190°.

CHAPITRE II

Préparation synthétique de l'alcool Nitro-3 Méthoxy-4 Benzylique à partir du Nitro-3 Méthoxy-4 α-Chlorotoluène.

L'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique a été obtenu pour la première fois par Stoermer et Behn[1] en 1901 à partir de l'ortho nitro-phénol. La préparation comporte les opérations suivantes : l'ortho nitro-phénol est d'abord chlorométhylé par chauffage avec un mélange de formol et d'acide chlorhydrique. Il se forme le nitro-3 hydroxy-4 α-chlorotoluène P. F. = 97° et une huile brune en quantité abondante qui est un dérivé de condensation. La saponification du chlorure fournit l'alcool nitro-3 hydroxy-4 benzylique : aiguilles fondant à 90°; celui-ci méthylé par de l'iodure de méthyle et de la potasse en solution méthylique, donne l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique dont le point de fusion est de 69°.

Jacobs et Heidelberger[2] et plus tard Fishman[3] ont indiqué une méthode de préparation plus rapide consistant à traiter l'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzoïque par la potasse (Réaction de Cannizzaro). L'aldéhyde intermédiaire s'obtient lui-même par nitration de l'adhéhyde anisique.



1. Stoermer et Behn, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1901, *34*, 2459.
2. Jacobs et Heidelberger, *J. Biol. Chem.*, 1915, *20*, 676.
3. Fishman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1920, *42*, 3200.

Passage du chlorure à l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique.

Pour préparer l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique à partir du chlorure correspondant, nous avons utilisé les deux méthodes suivantes :

1° Saponification directe du chlorure par le carbonate de potasse.

2° Transformation du chlorure en ester acétique et saponification de ce dernier.

Ces méthodes nous ont donné des résultats satisfaisants.

Signalons que Behagel et Freienscher (*loc. cit.*) ont également préparé l'alcool par hydrolyse du nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène. Ils faisaient bouillir un certain temps 5 grammes de chlorure avec 200 cm³ d'eau et 10 cm³ de soude 2N, ils obtenaient l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique fondant à 69° mais le rendement n'est pas indiqué.

I. Saponification du Chlorure.

On utilise comme agent saponifiant une solution de carbonate de potasse, qui agit très régulièrement et très doucement sans donner de produit de polymérisation et sans former d'éther-oxyde éthylique comme cela arrive, par traitement direct du chlorure par une solution hydroalcoolique de potasse. La préparation qui est très simple se réalise de la façon suivante :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on chauffe à l'ébullition le mélange :

Carbonate de potasse	10 gr.
Eau	250 gr.
Chlorure	20 gr.

Après quatre heures d'ébullition, la réaction est terminée.

On laisse refroidir, on essore les aiguilles qui se sont formées dans le ballon, on les lave et on les fait recristalliser plusieurs fois dans l'eau bouillante.

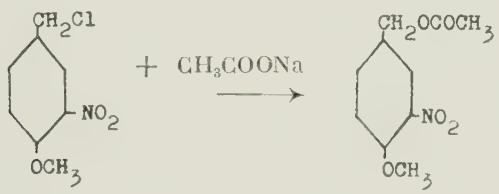
Les eaux mères sont concentrées et on en extrait d'autres aiguilles qui sont jointes aux précédentes; on recueille ainsi 13 grammes d'alcool fondant à 69°. Le rendement est de 72%.

II. Préparation de l'Ester acétique et Saponification.

Cette méthode de préparation de l'alcool, si elle est moins rapide que la précédente fournit un dérivé intermédiaire bien cristallisé et présente de plus l'avantage de conduire à l'alcool avec un rendement accru de 10% environ.

a) *Acétylation.*

L'acétylation s'effectue en traitant le chlorure par une solution acétique d'acétate de sodium et en maintenant au bain d'huile pendant plusieurs heures.



Premier essai :

On fait dissoudre à chaud dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant 30 grammes d'acétate de soude dans 50 grammes d'acide acétique, puis on ajoute doucement 50 grammes de dérivé chlorométhylé. La réaction est instantanée; le chlorure fond, l'acide acétique entre en ébullition et il se forme au fond du ballon un précipité de chlorure de sodium. Pour parfaire la réaction, on maintient le mélange à l'ébullition sur bain d'huile pendant une heure et demie. Après refroidissement, le contenu du ballon est traité à l'eau froide. Le chlorure de sodium se dissout et il se forme une huile jaunâtre qui, décantée et lavée à l'eau froide, cristallise après quelques heures. Les cristaux, essorés, séchés, sont recristallisés dans l'al-

cool. Après plusieurs cristallisations on obtient 37 grammes de beaux prismes blancs fondants à 37°. Le rendement est de 66%.

Deuxième essai.

N'étant pas satisfait du rendement de cette opération, nous avons essayé de l'améliorer en modifiant les proportions du mélange réactionnel et en prolongeant légèrement la durée de chauffage.

Un mélange de :

Acide acétique	400 gr.
Acétate de soude	130 gr.
Chlorure.....	200 gr.

est maintenu deux heures à l'ébullition. Après refroidissement on distille l'acide acétique en excès; plus de 300 grammes sont ainsi récupérés et peuvent servir à une nouvelle opération. Le résidu de la distillation est versé dans une grande quantité d'eau froide. Comme précédemment le chlorure de sodium se dissout et il se forme une huile visqueuse, qui, agitée avec l'eau, cristallise rapidement.

On recueille ainsi de beaux cristaux compacts que l'on essore, lave, pour entraîner l'acide acétique et sèche.

Après deux cristallisations dans l'alcool, on obtient 170 grammes d'acétate P.F. = 37°. Cette façon de procéder donne un rendement supérieur à 90%.

L'ester acétique de l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique se présente sous forme de prismes blancs, volumineux, très solubles dans l'alcool chaud et les solvants organiques. Son point de fusion est de 37°.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,3455 g.

V = 18,9 cm³ P = 764,5 mm. T = 20°

Azote % pour $C_{10}H_{11}O_5N$ { Calculé = 6,22 ; Trouvé = 6,26

Indice d'acétyle :

Poids de substance = 0.3521 g.

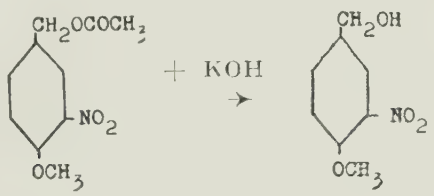
SO_4H_2 normal = 1 6 cm^3

Indice d'éther pour $C_{10}H_{11}O_5N$ { Calculé = 248 ; Trouvé = 254

b) *Saponification de l'ester acétique.*

En général la transformation d'un ester en son alcool correspondant se réalise très facilement en le saponifiant à chaud par un excès d'une solution alcoolique de potasse.

Dans le cas présent cette méthode ne convient pas et provoque la résinification de l'alcool ; le procédé de choix est celui qui consiste à saponifier l'acétate par la potasse aqueuse.



1. *Essai avec la potasse alcoolique* :

12 grammes d'ester acétique sont maintenus à l'ébullition avec 4 grammes de potasse dissoute dans une quantité suffisante d'alcool ; mais dès l'ébullition le contenu du ballon brunit puis noircit. Traité par un excès d'eau, le produit de la réaction précipite sous forme d'une résine ; l'eau décantée laisse déposer quelques cristaux après deux jours de repos. Nous n'avons pu recueillir ainsi, que quelques milligrammes d'aiguilles blanches, qui lavées et séchées fondaient à 67°. Ce corps vraisemblablement est l'alcool recherché. Le mauvais rendement de la réaction nous a conduit à modifier la technique de la saponification.

2. *Essai avec la potasse hydro-alcoolique.*

La potasse alcoolique à chaud devant réagir sur le groupement nitré de notre molécule pour donner des produits d'oxydation et des résines, nous avons employé dans cette opération une solution hydro-alcoolique de potasse. L'ester acétique étant insoluble dans l'eau, on le dissout dans la quantité nécessaire d'alcool à 95° et on lui ajoute une solution aqueuse de potasse à 30%.

Un gramme d'acétate dissout dans 10 cm³ d'alcool est agité à froid pendant 24 heures avec une solution de 0,3 gramme de potasse dans 10 cm³ d'eau. L'alcool éthylique peut être éliminé soit par distillation au bain-marie sous pression réduite, soit par addition d'eau. On obtient un produit qui recristallisé fond à 69°. Le rendement, bien qu'il soit supérieur à celui obtenu à chaud est encore très faible et il y a une résinification importante.

3. *Essai avec une solution de potasse aqueuse.*

Nous avons donc supprimé l'alcool éthylique et traité l'ester acétique par une solution aqueuse de potasse à 30% à froid. Cette méthode donne de bons résultats bien que l'acétate soit solide et insoluble dans l'eau.

On agite 90 grammes de potasse dissous dans 300 cm³ d'eau avec 100 grammes d'ester acétique. Des dosages de potasse effectués à des intervalles réguliers pour se rendre compte de la vitesse de réaction montrent quelle est pratiquement totale au bout de 24 heures.

On arrête l'agitation et laisse reposer. Il se forme une bouillie cristalline blanche ; la solution alcaline a légèrement jauni. Le dépôt, filtré sur un buchner et lavé avec un peu d'eau froide jusqu'à complet épuisement de la potasse est séché et purifié par cristallisation dans l'alcool ou dans l'eau. On obtient ainsi 75 grammes de produit, ce qui nous donne un rendement de 92%.

Constantes physiques et constitution.

L'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique se présente sous forme d'aiguilles blanches soyeuses assez solubles dans l'alcool éthylique, le benzène, l'éther sulfurique et les solvants organiques à chaud ; 80 cm³ d'éther n'en dissolvent qu'un gramme à froid. Son meilleur solvant est l'eau dans laquelle il se dissout à l'ébullition ; par refroidissement, on obtient de belles aiguilles ayant plusieurs centimètres de long et fondant à 69°.

Dosage d'azote :

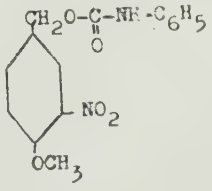
Poids de substance = 0,2262 g.

V = 15,2 cm³ P = 764,4 mm. T = 19°

Azote % pour $C_8H_9O_4N$ { Calculé = 7,65 ; Trouvé = 7,66

Phénylurélhane :

La phényluréthane se forme facilement à froid en traitant directement l'alcool, sans solvant, par l'isocyanate de phényle



Elle se présente sous forme d'aiguilles blanches assez solubles dans l'alcool chaud et fondant à 129°.

Nous avons dosé l'azote dans ce dérivé, nous avons obtenu :

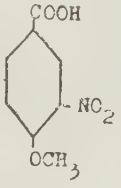
Poids de substance = 0,1488 g.

V = 12,05 cm³ P = 761,8 mm. T = 19°

Azote % pour $C_{15}H_{14}O_5N$ { Calculé = 9,27 ; Trouvé = 9,24

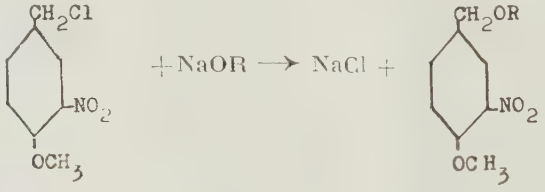
Oxydation : Passage à l'acide nitro-3 méthoxy-4 benzoïque.

Un gramme d'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzolique est agité à froid avec 4 grammes de permanganate de potasse, de 100 cm³ d'eau. Après 24 heures de repos, le précipité filtré, est lavé à l'eau chaude. Le filtrat et les eaux de lavage sont concentrés et additionnés de quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Il se forme un précipité blanc qui, filtré, séché et recristallisé dans l'alcool fond à 189,5-190°. C'est l'acide nitro-3 méthoxy-4 benzoïque[1] :



ETHERS-OXYDES DE L'ALCOOL NITRO-3 MÉTHOXY-4 BENZYLIQUE

Pour préparer des éthers-oxydes de l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique, nous avons utilisé la méthode classique de préparation des éthers-oxydes qui consiste à faire agir les alcoolates alcalins sur les chlorures correspondants :



Cette méthode nous a donné des rendements satisfaisants.

Cependant la présence du groupement nitré dans la molécule peut provoquer des réactions secondaires de réduction, faisant apparaître ainsi des résines; aussi faut-il opérer avec précaution, à température peu élevée et en milieu rigoureusement anhydre.

1. Les points de fusion de cet acide trouvés dans la littérature chimique, sont donnés p .22.

Les premiers termes s'obtiennent facilement, par contre les homologues supérieurs, à partir de l'éther butylique se décomposent à la distillation et n'ont pu être isolés à l'état pur.

Mode opératoire :

Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, on prépare d'abord l'alcoolate de sodium. Pour cela on traite l'alcool correspondant par la quantité de sodium nécessaire à la transformation du chlorure. On ajoute un excès d'alcool qui servira de solvant.

Quand le dégagement d'hydrogène est terminé, on verse peu à peu le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène dans le ballon, et on chauffe celui-ci au bain-marie à 50-60°. Il faut éviter de dépasser cette température, car la plus légère surchauffe provoque un commencement de polymérisation qui noircit le contenu du ballon et abaisse considérablement les rendements. Au cours de la réaction il se forme un dépôt de chlorure de sodium; quand celui-ci ne croît plus, en général après 20 ou 30 minutes de chauffage, la réaction est terminée. On distille l'excès d'alcool sous pression réduite et le plus rapidement possible. Le résidu est alors traité par de l'eau froide qui dissout le chlorure de sodium et fait apparaître l'éther-oxyde sous forme d'huile jaune. On extrait la solution à l'éther, on la lave et on la sèche sur du sulfate de sodium.

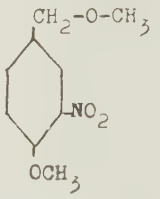
Dans le cas de l'éther-oxyde méthylique, par simple évaporation de la solution éthérée, on obtient des cristaux. Pour les autres éthers on rectifie l'huile sous pression réduite.

Caractéristiques des éthers-oxydes de l'alcool nitro-3 méthoxy-4 Benzylique.

ETHER-OXYDE MÉTHYLIQUE :
NITRO-3 MÉTHOXY-4 -MÉTHOXYTOLUÈNE.

L'éther-oxyde méthylique se présente sous la forme de

cristaux blancs très solubles dans l'alcool chaud et ayant un point de fusion de 30°.



Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,3348 g.

V = 21 cm³ P = 757 mm. T = 17° 4

Azote % pour $C_9H_{11}O_4N$ { Calculé = 7,10 ; Trouvé = 7,11

Dosage de méthoxyle (Zeizel) :

Pour vérifier la constitution de nos éthers-oxydes, nous avons dosé les groupements méthoxyle et éthoxyle par la méthode de Zeizel modifiée par Hesse[1], qui consiste à traiter l'éther-oxyde par de l'acide iodhydrique. Il se forme de l'iodure de méthyle qui est recueilli dans une solution de nitrate d'argent.

$$R\text{-}O\text{-}CH_3 + HI \rightarrow R\text{-}OH + ICH_3$$
$$ICH_3 + NO_3Ag \longrightarrow AgI, 2NO_3Ag$$

L'opération s'effectue dans un petit ballon muni d'une tubulure coudée en zig-zag formant réfrigérant. Le mélange acide iodhydrique, éther-oxyde, est chauffé au bain d'huile, sans toutefois dépasser 120° pour éviter de distiller l'acide. L'iodure de méthyle est entraîné par un courant de gaz carbonique. Le précipité formé du sel double $AgI,2NO_3Ag$ est transformé en iodure d'argent par ébullition avec de l'acide

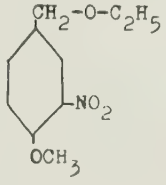
1. Zeizel, *Monatsh.*, 1885, *6*, 989; — Hesse, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1906, *36*, 1142.

nitrique étendu, puis filtré, lavé, séché et pesé. Pour nos éthers-oxydes nitrés il a été nécessaire, afin d'avoir des résultats satisfaisants, de prendre quelques précautions. Comme l'indiquent plusieurs auteurs, nous avons dû ajouter à la substance à doser, pour un volume d'acide iodhydrique un demi-volume d'anhydride acétique[1], ainsi que du phosphore rouge[2].

Poids de substance = 0,2546 g.
Poids d'iodure d'argent = 0,6091 g.

OCH_3 % pour $C_9H_{11}O_4N$ { Calculé = 31 ; Trouvé = 31,08

ETHER-OXYDE ÉTHYLIQUE :
NITRO-3 MÉTHOXY-4 α-ÉTHOXYTOLUÈNE



L'éther-oxyde éthylique se prépare avec de l'alcool absolu. C'est un liquide jaune or, huileux, à odeur agréable, ayant pour constantes physiques :

$Eb_{16} = 161°$ $n_D^{15} = 1,5330$ $d_4^{15} = 1,1675$

Réfraction moléculaire :

Rm calculée pour $C_{10}H_{13}O_4N = 56,07$

$$\frac{n_2 - 1}{n_2 + 2}\frac{M}{d} = 54,88$$

1. Wolf, *Monatsh.*, 1889, *20*, 743; — Goldschmidt et Knoœfer, *Ber. disch. chem. Ges.*, 1914, *47*, 1807; — Heizig, *Monatsh.*, 1898, 544; — Kirpal, *Ber. disch. chem. Ges.*, 1914, *47*, 1087, recommande de mélanger les réactifs dans un vase spécial en refroidissant.
2. Benedikt et Bamberger, *Monatsh.*, 1891, *12*, 1; — Perkin, *J. Chem. Soc.*, 1903, *83*, 1370; — Finnemore, *J. Chem. Soc.*, 1908, *93*, 1516.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,5152 g.

V = 29,46 cm³ P = 764,5 mm. T = 17°

Azote % pour $C_{10}H_{13}O_4N$ { Calculé = 6,63 ; Trouvé = 6,64

Dosage de méthoxyle et éthoxyle :

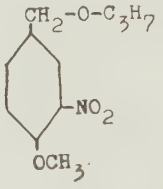
La fonction méthoxyle du noyau semble rentrer totalement en réaction, mais l'attaque du groupement éthoxyle n'est pas complète.

Poids de substance = 0,2310 g.

Poids d'iodure d'argent = 0,3136 g.

$O\text{-}CH_3 + OC_2H_5$ % pour $C_{10}H_{13}O_4N$ { Calculé = 36 ; Trouvé = 25

ETHER-OXYDE PROPYLIQUE :
NITRO-3 MÉTHOXY-4 α- PROPOXYTOLUÈNE



L'éther-oxyde propylique est une huile jaune se décomposant légèrement à l'ébullition et brunissant à l'air. Elle commence à passer à 190° sous 15 mm.

Constantes physiques de la fraction principale :

Eb_{15mm} = 192-194° n_D^{15} = 1,5242 d_{15}^{15} = 1,100

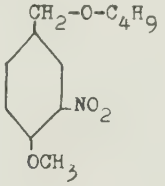
Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,5215 g.

V = 28,6 cm³ P = 753 mm. T = 19°

Azote pour $C_{11}H_{15}O_4N$ { Calculé = 6,22 ; Trouvé = 6,20

ETHER-OXYDE BUTYLIQUE :
NITRO-3 MÉTHOXY-4 α-BUTOXYTOLUÈNE.



L'éther-oxyde butylique s'obtient en traitant le butylate de sodium par le chlorure en milieu benzénique ; il ne faut pas dépasser 15 minutes de chauffage.

Il se présente sous forme d'une huile jaune orangé, brunissant à l'air et se décomposant partiellement à la distillation.

La fraction principale a pour constantes physiques :

$$Eb_{16mm} = 204\text{-}205^{\circ} \qquad n_D^{19} = 1.5182$$

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,3235 g.

V = 16,6 cm³ P = 753 mm.,5 T = 16°2

Azote % pour $C_{12}H_{17}O_4N$ { Calculé = 5,85 ; Trouvé = 5,90

Si l'on poursuit la préparation des éthers-oxydes dans les termes supérieurs ou avec le benzylate de sodium, on arrive à des produits bruns instables, se décomposant vivement à la distillation.

Par action de la potasse en solution dans l'alcool méthylique sur le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène, Behagel et Freienschner (*loc. cit.*) ont obtenu un éther-oxyde fondant à 38°.

Tableau récapitulatif.

Ether-oxyde	Ebullition	Indices	Densités
$C_9H_{12}O_4N$	F = 30°		
$C_{10}H_{13}O_4N$	$Eb._{16}$ = 181°	n_D^{15} = 1,5330	d_{15}^{15} = 1,675
$C_{11}H_{15}O_4N$	$Eb._{15}$ = 192-194°	n_D^{15} = 1,5242	d_{15}^{15} = 1,100
$C_{12}H_{17}O_4N$	$Eb._{16}$ = 204-205	n_D^{15} = 1,5182	

Essai de pyrolyse de l'éther-oxyde méthylique.

Plusieurs auteurs[1] ont montré que les éthers-oxydes benzyliques se dégradent sous l'action de la chaleur pour donner un aldéhyde et un carbure, suivant les réactions :

$$Ar\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2R \longrightarrow Ar\text{-}CHO + R\text{-}CH_3$$
$$Ar\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2R \longrightarrow Ar\text{-}CH_3 + R\text{-}CHO$$

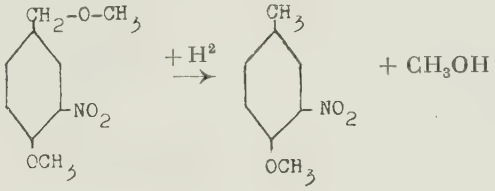
Nous avons tenté la pyrolyse de l'éther-oxyde méthylique, mais contrairement à notre espoir, nous n'avons obtenu que des résines noires provenant vraisemblablement de la polymérisation de notre produit.

Réduction par l'hydrogène.

Nous avons étudié également l'action de l'hydrogène naissant sur l'éther-oxyde méthylique. Ducasse[2] a montré qu'en traitant les éthers-oxydes benzyliques par l'hydrogène naissant on obtenait généralement la coupure de l'éther-oxyde benzylique, la fonction éther-oxyde phénolique n'était pas

1. Errera, *Gazz. Chim. Italiana*, 1887, *18*, 193-209, et *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1888, *11*, 85; — R. Quelet et Allard, *Bull. Soc. Chim.*, 1936, *3*, 1794; — Ducasse, thèse Paris, 1937, p. 28.
2. J. Ducasse, thèse Paris, 1937, p. 24.

touchée. Dans le cas envisagé, la réaction devrait nous conduire au nitro-3 méthoxy-4 toluène :



Mode opératoire.

Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant et d'une tubulure latérale, on introduit 28 grammes de nitro-méthoxy-4 méthoxytoluène et 75 cm³ d'alcool méthylique. Puis par la tubulure latérale, on ajoute peu à peu par fractions de 0,5 gramme, un gros excès de sodium, 10 à 15 grammes, divisé en très petits fragments. Les additions de sodium doivent être faites de façon à avoir un dégagement d'hydrogène continu. On agite de temps en temps. Il se forme un précipité de chlorure de sodium et la chaleur dégagée par la réaction porte l'alcool à l'ébullition. Bien que le contenu du ballon prenne une teinte orangée, il n'est pas utile de refroidir.

Quand tout le sodium est utilisé, on laisse reposer quelque temps, puis on ajoute 25 cm³ d'alcool méthylique, pour détruire le sodium qui n'aurait pas été attaqué. Après un nouveau repos, on traite par de l'eau ; le chlorure de sodium se dissout et la solution abandonne un précipité cristallin orangé que l'on filtre, lave et sèche. La réaction est quantitative, on recueille 26 grammes de cristaux qui, recristallisés dans l'alcool, fondent à 123°.

Etude du produit obtenu.

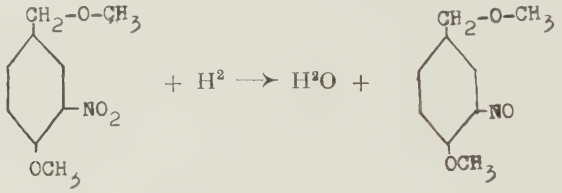
Ce produit n'est pas le nitro-3 méthoxy-4 toluène. En effet celui-ci, qui a été obtenu par de Wries[1] est un corps ayant les constantes suivantes :

1. De Wries, *Rec. Trav. Chim. P. B.*, 28, 287, 288; 28, 3, 95; et *Chem. Zemtra.* 1910, 1, 260; — Wagner, *Ber. disch. chem. Ges.*, 7, 1272.

P.F. = 8°5 Eb_{760} = 274° Eb_{15} = 159°

d_4^{25} = 1,2025 n_D^{25} = 1,5536

En réalité la fonction éther-oxyde n'a pas été touchée et c'est le groupement nitré qui a été réduit en groupement nitrosé :



Les dosages d'azote et de méthoxyle étant en parfait accord avec cette hypothèse.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,2546 g.

V = 17,2 cm³ P = 760,5 mm. T = 17°

Azote % pour $C_9H_{11}O_3N$ { Calculé = 7,73 ; Trouvé = 7,79

Dosage de méthoxyle :

Poids de substance = 0,3630 g.

Poids d'iodure d'argent = 0,9729 g.

OCH_3 % pour $C_9H_{11}O_3N$ { Calculé = 34,25 ; Trouvé = 35,37

Le produit obtenu est donc le nitroso-3 méthoxy-4 α-méthoxytoluène.

CHAPITRE III

Préparation de l'Aldéhyde Nitro-3 Méthoxy-4 Benzoïque et de la Nitro-3 Méthoxy-4 Benzylamine à partir du Chlorure

L'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzoïque a été préparé pour la première fois par Einhorm et Grabfield[1] par nitration directe de l'aldéhyde anisique à 0°.

Salway[2] et de Lange[3] l'obtiennent de la même façon, mais à température ambiante. Un autre mode de préparation employé par Erdman[4] et Cuisa[5] consiste à traiter l'aldéhyde nitro-3 hydroxy-4 benzoïque par de l'iodure de méthyle et de la potasse en présence d'alcool méthylique. Cuisa traite également le nitro-3 chloro-benzaldéhyde par du méthylate de soude à chaud.

Ces méthodes sont longues et les rendements ne semblent pas satisfaisants, aussi avons-nous cherché à obtenir cet aldéhyde plus rapidement à partir du chlorure correspondant.

En série aromatique, pour transformer les chlorures benzyliques en aldéhyde, on peut utiliser soit la méthode classique d'oxydation par les nitrates de plomb ou de cuivre due à Grimaux et Lauth[6], soit l'action de l'hexaméthylène-tétra-

1. Einhorn et Grabfield, *Ann.*, 1888, *243*, 370.
2. Salway, *J. Chem. Soc.*, 1909, *95*, 1164.
3. De Lange, *Rec. Trav. Chim. P. B.*, 1926, *45*, 19.
4. Erdman, *D. R. P.*, n° 60077, Frdl., 3, 64.
5. Cuisa, *Atti. Lincei*, 1906, (5), 15, *11*, 726.
6. Grimaux et Lauth, *Bull. Soc. Chim.*, 1867, *7*, 106.

mine suivant la technique employée par Sommelet[1]. Dans notre cas la transformation s'écrit :

Nous avons utilisé ces deux méthodes.

1. OXYDATION DU NITRO-3 METHOXY-4 α-CHLOROTOLUENE PAR LA METHODE DE GRIMAUX ET LAUTH

Le principe de cette préparation consiste à chauffer doucement le dérivé chlorométhylé avec une solution de nitrate de plomb. La réaction s'effectue en deux temps : il y a d'abord saponification du chlorure en alcool, puis oxydation de l'alcool en aldéhyde sous l'action de l'acide azotique.

$$R\text{-}CH_2Cl + H_2O \longrightarrow R\text{-}CH_2OH + HCl$$
$$R\text{-}CH_2OH + O \longrightarrow R\text{-}CHO + H_2O$$

La réaction totale s'écrivant :

$$2\ R\text{-}CH_2Cl + \{2\ NO_3\}Pb \longrightarrow 2R\text{-}CHO + Pb\ Cl_2 + O + 2\ NO + H_2O$$

Mode opératoire.

Premier essai :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit :

Nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène	10 g. (1/10 de mol.)
Nitrate de plomb	9 g. (1/36 de mol.)
Eau	65 g.

1. Sommelet, C. R., 1913, *57*, 852; et *Bull. Soc. Chim.*, 1913, *13*, 1085.

On chauffe modérément au bain d'air; le chlorure fond, puis la solution entre en ébullition. Après 3/4 d'heure de chauffage, on voit apparaître des vapeurs nitreuses dans le réfrigérant, et un précipité assez abondant dans le ballon. On continue à chauffer; au bout de 20 minutes le dégagement de vapeurs nitreuses cesse. L'ébullition est encore maintenue pendant une heure.

Après avoir laissé refroidir on essore le précipité qui est ensuite lavé à l'eau bouillante pour entraîner le chlorure de plomb formé. Les cristaux restant sur le filtre sont ensuite séchés et pesés; on recueille ainsi 5,7 grammes, ce qui, par rapport au dérivé chlorométhylé mis en réaction, donne un rendement de 63 % en produit brut.

Par cristallisations successives dans l'eau bouillante et l'alcool, on arrive à séparer deux corps de ces cristaux : l'un, très soluble dans l'eau chaude, fondant à 69° étant de l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique et l'autre fondant à 86° étant l'aldéhyde recherché. Le poids de ces derniers cristaux étant de 4 grammes, le rendement est donc abaissé à 44 %.

La réaction ne s'est pas effectuée totalement et la séparation des deux constituants est longue et difficile.

Deuxième essai :

En prolongeant la durée de chauffage et en remplaçant le nitrate de plomb par du nitrate de cuivre, nous avons obtenu des résultats plus intéressants.

On maintient à l'ébullition pendant 6 heures le mélange suivant :

nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène . .	10	grammes
nitrate de cuivre	7	—
eau	65	—

Le dégagement de vapeurs nitreuses est plus abondant que précédemment. Le précipité traité comme dans le premier essai et recristallisé dans l'alcool donne 5 grammes de nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde fondant à 86°. Le rendement est de 55 %.

Troisième essai :

C'est en opérant en présence d'acide acétique, qui agit comme solvant du dérivé chlorométhylé et de l'aldéhyde, formé que nous obtenons les meilleurs résultats.

Un mélange de :

nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène ..	10	grammes
nitrate de plomb	10	—
eau	70	—
acide acétique	20	—

porté à l'ébullition, laisse apparaître un précipité et des vapeurs nitreuses après un quart d'heure de chauffage. Le dégagement de vapeurs dure 4 heures. Il n'est pas utile de chauffer plus longtemps. Par refroidissement, le ballon se tapisse de fines aiguilles jaune pâle qui, lavées à l'eau bouillante, sont reprises au benzène. Après cristallisation dans l'alcool on obtient 6,5 grammes de nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde fondant à 87°. Le rendement de cette opération est de 73 %.

2. PREPARATION DU NITRO-3 METHOXY-4 BENZALDEHYDE PAR LA METHODE DE SOMMELET

Nous avons également utilisé pour préparer cet aldéhyde une méthode moins connue, celle de Sommelet, qui donne en général avec les chlorures benzyliques des résultats satisfaisants, les rendements étant de l'ordre de 70 à 80 %.

Elle consiste à transformer les chlorures benzyliques en aldéhydes, par l'action de l'hexaméthylène-tétramine en solution hydroalcoolique. Le mécanisme de la réaction est assez compliqué et est basé sur les propriétés et la facilité de décomposition des chlorobenzylates d'hexaméthylène-tétramine.

La décomposition de l'hexaméthylène-tétramine a été

étudiée par Boutlerow[1]. Sous l'action des acides bouillants et non anhydres elle se décompose en aldéhyde formique et ammoniaque.

Avec l'aide chlorhydrique la réaction s'écrit :

$$C_6H_{12}N_4 + 6H_2O + 4\ HCl = 6\ CH_2O + 4NH_4Cl$$

Si, au cours de la réaction, on opère de manière à faire dégager l'aldéhyde formique, on ne trouve comme résidu que du sel ammoniacal. Mais si on laisse longtemps en présence, à chaud, l'acide et l'aldéhyde formique, on détruit l'aldéhyde et le sel ammoniacal pour former de la méthylamine et ceci d'autant plus facilement que les concentrations sont plus grandes.

$$3\ CH_2O + 2\ NH_4Cl = 2\ NH_2\text{-}CH_3,\ HCl + CO_2 + H_2O$$

Cette propriété signalée par Hartung[2], Plöchl[3] fut étudiée par Cambier et Brochet[4], qui en déduisirent une méthode pratique de préparation des méthylamines.

D'autre part, nous savons que l'hexaméthylène-tétramine a la propriété de donner des composés d'addition avec les éthers halogénés des composés organiques en particulier avec les iodures et chlorures alcooliques. La réaction s'écrit :

$$C_6H_{12}N_4 + Ar\text{-}X = C_6H_{12}N_4\text{-}Ar\text{-}X$$

C'est Boutlerow (*loc. cit.*) qui trouva le premier cette particularité et qui prépara les combinaisons de l'hexaméthylène-tétramine avec les iodures d'éthyle et de l'iodure de méthylène. Wohl[5] prépare de même les combinaisons suivantes :

$$C_6H_{12}N_4.CH_3I,\ C_6H_{12}N_4.C_2H_5I,\ C_6H_{12}H_4,\ \tfrac{1}{2}CH_2I_2.$$

Plus tard, Delépine[6] reprenant ces combinaisons montre que l'hexaméthylène-tétramine peut se condenser avec des halogénures à poids moléculaires plus élevés et avec des chlorures aromatiques. Parmi les composés qu'il pré-

1. Boutlerow, *Ann. der Chem. und Pharm.*, *111*, 242; *id.*, *120*, 295.
2. Hartung, *J. Prakt. Chem.*, 1891, *93*, 597.
3. Plöchl, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, *30*, 2117.
4. Cambier et Brochet, *Bull. Soc. Chim.*, 1895, *13*, 392 et 533.
5. Wohl, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, *13*, 1840.
6. Delépine, thèse, Paris, 1898, p. 36.

para, signalons l'iodamylate $C_6H_{12}N_4.C_5H_4I$, l'iodallylate $C_6H_{12}N_4.C_3H_5I$, et le chlorobenzylate $C_6H_{12}N_4.C_6H_5CH_2Cl$.

Ces corps qui ont toutes les propriétés des ammoniums, se décomposent sous l'action de l'acide chlorhydrique de la même manière que l'hexaméthylène-tétramine. Ils donnent de l'aldéhyde formique du chlorure d'ammonium et le sel d'amine primaire de leur radical alcoolique suivant l'équation :

$$C_6H_{12}N_4\text{-}ArX + 3\,HCl + 6\,H_2O = 6\,CH_2O + 3\,NH_4Cl + NH_2Ar\text{-}XH$$

Ar étant le radical alcoolique et X le radical acide de l'alcoylate employé.

Cette décomposition fut étudiée par Delépine[1] qui en déduisit une méthode de préparation des amines primaires, tant dans la série grasse que dans la série aromatique.

Sommelet[2] en modifiant la technique de l'emploi de l'hexaméthylène-tétramine sur les chlorures benzyliques obtient à partir de ceux-ci non des benzylamines, mais des aldéhydes.

Il explique la formation de benzaldéhyde par l'action d'un excès d'aldéhyde formique sur la benzylamine formée en premier lieu. Il se forme un composé intermédiaire instable qui se transforme en imine selon les réactions qui suivent et qui avait déjà été signalé par Delépine :

$$Ar\text{-}CH_2NH_2 + OCH_2 \rightarrow H_2O + Ar\text{-}CH_2.N = CH_2$$
$$Ar\text{-}CH_2.N = CH_2 \rightarrow Ar\text{-}CH = N.CH_3$$

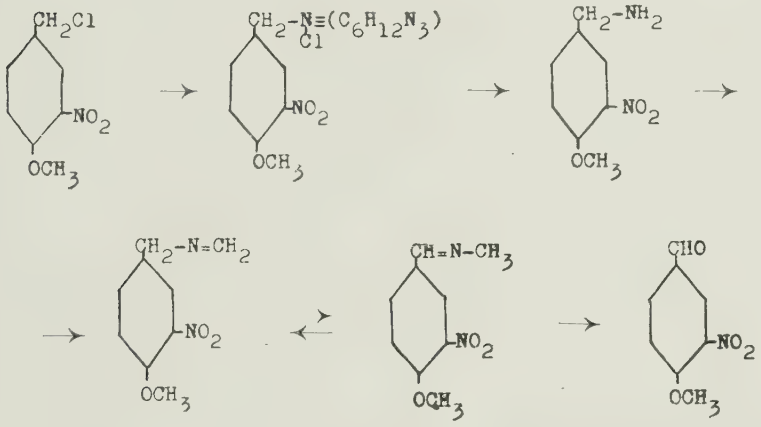
C'est par hydrolyse de cette imine que l'on obtient finalement l'aldéhyde dérivé du chlorure benzylique; il se forme en même temps de la méthylamine que l'on peut éliminer facilement :

$$Ar\text{-}CH = N.CH_3 + H_2O = Ar\text{-}CHO + NH_2CH_3$$

La série des transformations du nitro-3 méthoxy-4 α-chlo-

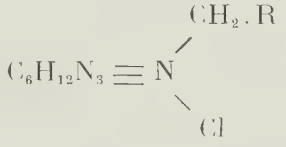
1. Delépine, *Bull. Soc. Chim.*, *13*, 355; *id.*, *17*, 191; et thèse Paris, 1898, 39 et 43.
2. Sommelet, C. R., *157*, 852; et *Bull. Soc. Chim.*, *1*, 1085.

rotoluène en nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde peut donc s'écrire :



Mode opératoire.

La technique employée par Sommelet pour préparer les aldéhydes benzoïques, consiste à traiter directement le chlorure benzylique, par de l'hexaméthylène-tétramine dissous dans un mélange hydroalcoolique à 80 % d'alcool. Le produit d'addition qui se forme a vraisemblablement la formule suivante :



et se transforme en aldéhyde simplement par ébullition prolongée. Pour effectuer la préparation du nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde nous avons modifié légèrement cette technique, en faisant la manipulation en deux temps.

1° Combinaison de l'hexaméthylène-tétramine en solution alcoolique avec le dérivé chlorométhylé.

2° Hydrolyse du composé d'addition par ébullition, en présence d'eau.

Formation du composé d'addition.

Dans un ballon de 2 litres surmonté d'un réfrigérant ascendant et d'une tubulure latérale, on introduit 104 grammes d'hexaméthylène-tétramine et 1.000 cm³ d'alcool à 95°, puis on porte le tout à l'ébullition jusqu'à dissolution complète. Arrêtant le chauffage, on ajoute rapidement une solution bouillante de 160 grammes de nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène dans 200 cm³ d'alcool. La réaction est instantanée et exothermique; au bout de quelques secondes, l'ébullition reprend violemment, des fumées de chlorure d'ammonium montent dans le réfrigérant et le contenu du ballon se prend en masse. La combinaison hexaméthylène-tétramine-nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène est déjà effectuée; cependant, pour parfaire sa formation, on chauffe le ballon au bain-marie pendant 30 minutes. Nous montrerons par la suite les propriétés de ce composé d'addition.

Hydrolyse.

Pour effectuer l'hydrolyse de la combinaison précédente on ajoute 200 cm³ d'eau dans le ballon et on continue à chauffer au bain-marie jusqu'à ce que toute la partie solide ait disparu, ce qui demande environ quatre heures. L'excès d'alcool est alors distillé sous pression réduite; on concentre la solution jusqu'à un volume de 250 cm³ environ. Par refroidissement, elle se prend en masse. Les cristaux formés sont essorés et lavés soigneusement sur le buchner, à l'eau, puis avec une solution d'acide sulfurique à 10 % dans le but d'éliminer la méthylamine ou d'autres amines qui auraient pu se former. On lave de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité.

On recueille ainsi 79 grammes de produit brut sec, qui recristallisé dans l'alcool, fond à 87°, et qui est l'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzylique. Le rendement de la préparation est de 52 %.

Traitement des eaux de lavage.

Les eaux sulfuriques de lavage, traitées par une solution diluée de soude ou d'ammoniaque, laissent précipiter un produit jaunâtre, se résinifiant très rapidement à l'air et à la chaleur et par suite très difficile à filtrer. On l'extrait par décantation de la liqueur surnageante et on le fait digérer directement dans l'acide chlorhydrique concentré. La résine se dissout peu à peu puis reprécipite à l'état cristallin. On peut alors la filtrer et la recristalliser facilement, soit dans l'eau, soit dans l'alcool. On obtient ainsi 47 grammes de cristaux blancs fondant à 215° et qui sont du chlorhydrate de nitro-3 méthoxy-4 benzylamine.

On peut également au lieu de faire cristalliser le chlorhydrate, traiter sa solution aqueuse par une solution diluée d'ammoniaque. On obtient un précipité blanc qui filtré, séché, et recristallisé dans l'alcool donne de très fins cristaux blancs fondant à 86° au tube (fusion pâteuse). C'est de la nitro-3 méthoxy-4 benzylamine. Le rendement par rapport au nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène mis en réaction est de 27,2 %.

NITRO-3 METHOXY-4 BENZALDEHYDE

Constantes physiques et constitution.

Les constantes physiques de la nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde ont déjà été données dans la littérature chimique. C'est un corps cristallisé en aiguilles légèrement jaunes, ayant un point de fusion de 87°, assez soluble dans l'alcool et les solvants organiques[1].

1. Dans la littérature, nous trouvons plusieurs points de fusion :
Cuisa, *loc. cit.*, et *Gazz. chim. italiana, 371*, 469 : P. F. = 86-87°.
Erdman, *loc. cit.* : P. F. = 85°.
Salways, *loc. cit.* : P. F. = 83°5.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,2668 g.

V = 18,3 cm³ P = 758 mm. T = 19°2

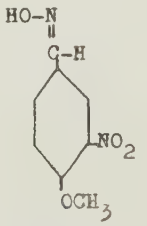
Azote % pour $C_8H_7O_4N$ { Calculé = 7,73 ; Trouvé = 7,80

Oxydation :

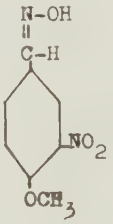
Par oxydation permanganique avec du permanganate à 20 % on obtient l'acide nitro-3 méthoxy-4 benzoïque fondant à 190° (*loc. cit.*).

Oxime :

Par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la solution alcoolique de l'aldéhyde, on obtient le dérivé anti-aldoxime[1] du nitro-3 méthoxy-4 benzène :



dérivé Anti
P. F. = 170°



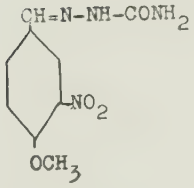
dérivé Syn
P. F. = 168-170°

Il se présente sous forme d'aiguilles blanches fondant à 170° et facilement soluble à froid dans l'éther et l'acétone et à chaud dans l'alcool et le benzène.

Le dérivé anti dissous dans du benzène et exposé plusieurs jours à la lumière solaire avec de l'acide chlorhydrique se transforme en dérivé syn. Le syn-aldoxime du nitro-3 méthoxy-4 benzène se présente sous forme de fines aiguilles jaunâtres fondant à 168-170°.

1. Cuisa. *loc. cit.*

Semicarbazone :



Nous avons obtenu la semicarbazone qui se forme aisément à chaud en milieu alcoolique. C'est un corps cristallisé en aiguilles, jaune vif, très peu soluble dans l'alcool, ayant un point de fusion de 294° au bloc Maquenne, par fusion instantanée. Un dosage d'azote effectué sur ce corps nous a donné :

Poids de substance = 0,0673 g.

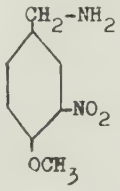
V = 13,8 cm³ P = 762 mm. T = 17°7

Azote % pour $C_9H_{10}O_4N_4$) Calculé = 23,52
) Trouvé = 23,65

NITRO-3 METHOXY-4 BENZYLAMINE

Constantes physiques et constitution.

Le nitro-3 méthoxy-4 benzylamine se présente sous forme de poudre blanche formée de cristaux très fins.



Elle fond à 86°. Elle est légèrement soluble dans les solutions alcalines et soluble dans l'alcool et les solvants organiques.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,2476 g.

V = 32,8 cm³ P = 753,5 mm. T = 17°

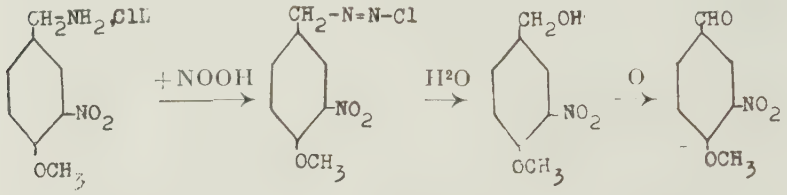
Azote % pour $C_8H_{10}O_3N_2$) Calculé = 15,38
) Trouvé = 15,23

Oxydation :

Oxydée à chaud par une solution de permanganate de potassium à 20 %, elle donne l'acide nitro-3 méthoxy-4 benzoïque dont le point de fusion est de 190° (*loc. cit.*).

Diazoïque :

Par traitement du chlorhydrate en solution chlorhydrique avec du nitrite de soude à froid, on obtient le diazoïque correspondant, stable à zéro degré :



Par ébullition avec de l'eau, il donne l'alcool correspondant, qui à son tour se transforme en aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzylique, sous l'influence du peroxyde d'azote provenant d'un excès de nitrite de soude au départ. Cette réaction démontre bien la constitution de notre nitro-3 méthoxy-4 benzylamine.

Chlorhydrate :

Le chlorhydrate de la nitro-3 méthoxy-4 benzylamine est très soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il est cristallisé en belles aiguilles blanches fondant à 215° par fusion instantanée au bloc Maquenne.

Analyse du chlorhydrate.

Dosage de chlore :

Le dosage du chlore par précipitation avec du nitrate d'argent nous a donné :

Poids de substance..... 0,3340 g.

Poids de ClAg ..... 0,2170 g.

Chlore % pour $C_8H_{11}O_3N_2Cl$ { Calculé = 16,24 ; Trouvé = 16,07

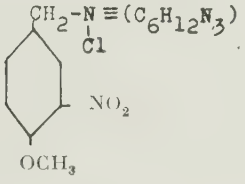
Dosage d'azote :

Poids de substance : 0,2676 g.

V. 30,3 cm³ P = 758 mm. T = 18°5

Azote % pour $C_8H_{11}O_3N_2Cl$ { Calculé = 12,81 ; Trouvé = 12,55

COMPOSE D'ADDITION DE L'HEXAMETHYLENE-TETRAMINE ET DU NITRO-3 METHOXY-4 α-CHLOROTOLUENE



Avant de commencer l'hydrolyse dans la préparation de l'aldéhyde, nous avons prélevé quelques grammes de la combinaison solide hexaméthylène-dérivé chlorométhylé. Elle se présente sous forme de cristaux blancs fins, très peu solubles dans l'alcool à 95°. Recristallisée dans l'alcool absolu, elle donne de belles aiguilles blanches, qui se décomposent sans fondre à partir de 170°. Leur point de fusion instantané au bloc Maquenne est de 220°. Cette combinaison possède les propriétés des sels d'ammonium; solubilité faible dans l'alcool absolu, nulle dans les autres solvants organiques; avec l'eau elle donne des solutions qui précipitent par addition d'alcali concentré.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,2260 g.

V = 40,09 cm³ P = 762,8 mm. T = 21°5

Azote % pour $C_{14}H_{20}O_3N_5Cl$ { Calculé = 20,49 ; Trouvé = 20.13

Conclusions

L'application de la méthode de Sommelet ne nous a pas donné les rendements prévus; en effet nous n'avons obtenu que 52,5 % d'aldéhyde, alors que nous pensions arriver à 80 % et dépasser le rendement de la préparation par oxydation. C'est que, au cours de la réaction, il s'est produit, en proportion importante, près de 30 %, de la nitro-3 méthoxy-4 benzylamine.

Habituellement, les chlorures benzyliques traités par l'hexaméthylène-tétramine, suivant la technique de Sommelet, ne donnent que des traces de benzylamine et se transforment presque intégralement en aldéhyde.

Pour essayer d'améliorer la formation de benzaldéhyde nous avons fait varier la teneur d'hexaméthylène par rapport au chlorure mis en réaction. Avec deux molécules d'hexaméthylène-tétramine pour une de dérivé chlorométhylé, on ne fait pas varier les rendements, seule l'hydrolyse est plus rapide et s'effectue en trois heures au lieu de quatre. Par contre, si après la formation du composé d'addition, on n'ajoute pas d'eau et si on continue à chauffer, on parvient à hydrolyser la combinaison, mais la durée de chauffage est augmentée de deux heures. Dans ce cas les résultats sont très légèrement changés; le rendement en nitro-3 méthoxy-4 benzylamine est augmenté de 2 % aux dépens de celui en nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde.

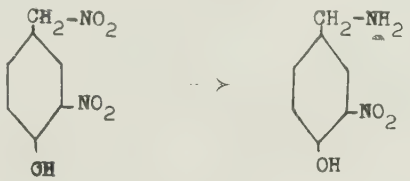
Malgré tout, cette méthode est intéressante, et permet d'obtenir, comme celle de Lauth, de l'aldéhyde en quantité suffisante pour pouvoir songer à l'utiliser comme point de départ d'autres réactions.

PREPARATION SYNTHETIQUE DE LA NITRO-3 METHOXY-4 BENZYLAMINE A PARTIR DU NITRO-3 METHOXY-4 α-CHLOROTOLUENE

Les méthodes utilisées jusqu'à présent pour préparer les benzylamines substituées sont longues et ne donnent pas

toujours des résultats satisfaisants. Parmi celles-ci, signalons celles qui aboutissent à des corps voisins de la nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde.

La nitro-3 hydroxy-4 benzylamine et ses homologues supérieurs ont été obtenus par réduction des dérivés nitrés correspondants par Einhorm, Bischkopff et Szelinski[1].



Ces auteurs ne parlent pas de la préparation de la nitro-3 méthoxy-4 benzylamine.

Pour les hydroxybenzylamines et la méthoxy-4 benzylamine, nous trouvons plusieurs modes d'obtention.

Salkowski[2] prépare la parahydroxybenzylamine, à partir de l'aldéhyde anisique; il fait d'abord l'oxime, la réduit en amine par du zinc en milieu chlorhydrique, puis il déméthyle celle-ci par l'action d'acide bromhydrique.

$$CH_3O\text{-}C_6H_4CHO \rightarrow CH_3\text{-}O\text{-}C_6H_4^{CH}{=}N\text{-}OH \rightarrow CH^3O\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2NH_2 \rightarrow OH\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2NH_2$$

La parahydroxybenzylamine est une des trois tyrosamines homologues, isolées par Gauthier et Mourgues[3] de l'ergot de seigle.

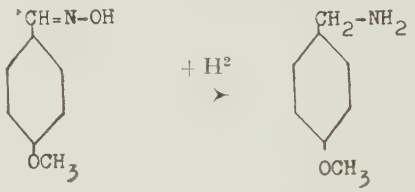
L'homologue supérieur ou para-oxyphényléthylamine a été obtenu par Barger[4] par réduction du cyanure de para-oxybenzyle :

$$OH\text{-}C_6H_4CH_2CN \rightarrow OH\text{-}C_6H_4CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$$

Ce corps est doué de propriétés vasomotrices comparables à celles de l'adrénaline.

1. Einhorm, Bischkopff et Szelinski, *Ann.*, *343*, 240.
2. Salkowski, *Ber. disch. chem. Ges.*, 1889, *22*, 2142.
3. Gauthier et Mourgues, *Les toxines microbiennes et animales*; *Soc. Ed. Sc.*, Paris, 1896, p. 139; *Bull. Soc. Chim.*, 3e, *35*, 1195.
4. Barger, *J. Chem. Soc.*, 1909, *95*, 1123.

La méthoxy-4 benzylamine a été également préparée par Tiffeneau[1]. Il l'obtient avec un rendement satisfaisant en utilisant une méthode analogue à celle de Salkowski. Il réduit l'anisaldoxime au moyen de l'amalgame de sodium, en opérant en milieu maintenu acide par additions successives d'acide acétique.



La méthoxy-4 benzylamine est une huile incolore ayant les constantes suivantes :

Eb. $_{760mm.}$ = 236-237° Eb. $_{14mm.}$ = 122-124° $d_{15°}$ = 1,050

Son chlorhydrate fond à 240-241°.

Par la même méthode Tiffeneau prépara les homologues supérieurs dans le but d'en étudier leurs propriétés physiologiques.

La formation notable de nitro-3 méthoxy-4 benzylamine, dans la préparation de l'aldéhyde correspondant par la méthode de Sommelet, nous a incité à préparer directement ce corps en utilisant la technique de Delépine[2].

Réaction de Delépine.

Nous avons expliqué dans la première partie de ce chapitre, l'enchaînement des réactions dans le traitement des chlorures benzyliques par l'hexaméthylène-tétramine.

Rappelons simplement l'équation qui montre la décomposition par l'acide chlorhydrique bouillant des halogénoalcoylates d'hexaméthylène-tétramine en formol, chlorure d'ammonium et halogénure d'amine :

$$C_6H_{12}N_4Ar\text{-}X + 3\ HCl + 6H_2O = 6\ CH_2O + 3NH_4Cl + NH_2Ar\text{-}XH$$

1. Tiffeneau, *Bull. Soc. Chim.*, 1911, *9*, 823.
2. Delépine, thèse, Paris, 1898, p. 39 et 43.

On peut favoriser la destruction du composé d'addition en opérant comme le préconise Delépine, non en milieu aqueux, mais en milieu alcoolique, de ce fait on évite les réactions méthylantes et on accélère le départ de l'aldéhyde formique, ce qui augmente le rendement. Avec l'alcool éthylique, il se forme du formal diéthylique $CH_2(OC_2H_5)_2$, la réaction devient :

$$C_6H_{12}N_4Ar\text{-}X + 3HCl + 12\,C_2H_5OH = 6CH_2(OC_2H_5)_2 + 3NH_4Cl + NH_2Ar\text{-}XH$$

Ar étant le radical alcoolique et X le radical acide de l'alcoylate employé.

Par ce procédé, Delépine a préparé facilement plusieurs amines, entre autres, l'amylamine et la benzylamine.

Mode opératoire.

Nous avons appliqué la technique utilisée par Delépine. Comme dans la réaction de Sommelet l'opération se fait en deux temps.

1° Formation du composé d'addition.

2° Décomposition du composé par l'alcool éthylique et l'acide chlorhydrique.

1° *Formation du composé d'addition* :

Ici la formation de la combinaison hexaméthylène-tétramine-chlorure benzylique se fait, non dans l'alcool, mais dans le chloroforme ou dans un autre solvant rigoureusement anhydre. Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit :

Hexaméthylène-tétramine	45,6 grammes
Nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène	40 —
Chloroforme	135 cm³

Le mélange est chauffé jusqu'à ébullition du chloroforme, la combinaison solide s'effectue très rapidement dans ces conditions. Le chauffage est encore poursuivi pendant une demi-

heure. Après refroidissement, le précipité formé de belles paillettes brillantes, est essoré et lavé avec un peu de chloroforme froid. Après séchage, on obtient 60 grammes de nitro-3 méthoxy-4 chlorotoluate d'hexaméthylène-tétramine, ayant un point de fusion de 220° identique à celui de la combinaison faite dans l'alcool.

2° *Décomposition du composé d'addition* :

Dans un autre ballon de 500 cm³ on introduit ensuite :

Nitro-3 méthoxy-4 chlorobenzylate d'hexaméthylène-tétramine	60 grammes
Acide chlorhydrique concentré	35 cm³
Alcool à 95°	100 cm³

On adapte un réfrigérant descendant et on chauffe très doucement et graduellement. Bientôt le contenu du ballon se sépare en trois couches. La plus légère est constituée par du diéthylformal, la deuxième contient de l'eau, de l'alcool, du chlorure d'ammonium et quelque peu de chlorhydrate d'amine dissous. La troisième couche, solide, est formée par le chlorhydrate de l'amine qui est très peu soluble.

On continue à chauffer doucement jusqu'à ce que la couche supérieure n'augmente plus, puis on élève la température de façon à distiller la majeure partie du diéthylformal qui bout à 88°. Delépine propose de filtrer à ce moment-là le contenu du ballon pour éliminer le chlorure d'ammonium qui a pu se poser; le chlorhydrate de notre amine étant très peu soluble, nous sommes obligés de continuer l'opération avec ce sous-produit.

Quand presque tout le diéthylformal a été distillé, on ajoute dans le ballon 50 cm³ d'alcool et 20 cm³ d'acide concentré, on baisse le feu, il se reforme du diéthylformal que l'on récupère.

On recommence ainsi deux autres fois pour bien détruire toute la combinaison.

On distille ensuite la majeure partie de l'eau. Dans le fond du ballon se trouve une masse compacte que l'on laisse refroi-

dir, essore et lave sur le buchner avec de l'eau froide pour éliminer le chlorure d'ammonium; séchée et recristallisée dans l'alcool, elle donne de belles aiguilles blanches ayant un point de fusion de 215° (instantané au bloc Maquenne). C'est le chlorhydrate de la nitro-3 méthoxy-4 benzylamine déjà signalé. Nous en avons recueilli ainsi 35 grammes, le rendement est de 81,5 % par rapport au dérivé chlorométhylé mis en réaction.

Dans l'eau de lavage, on peut également récupérer par cristallisations fractionnées un à deux grammes de chlorhydrate d'amine qui a été entraîné.

La solution aqueuse du chlorhydrate traitée par une solution étendue de carbonate de soude, nous donne l'amine

Cette méthode de préparation est très intéressante, elle nous a permis de préparer rapidement une amine extra-nucléaire, possédant un noyau phénolique et une fonction nitrée.

CHAPITRE IV

Condensation du Nitro-3 Méthoxy-4 Benzaldéhyde avec quelques Cétones et l'Anhydride Acétique

---

Les aldéhydes aromatiques sont capables de se condenser, en présence de déshydratants convenables, avec des composés acycliques renfermant un groupe méthylénique voisin de la fonction C=O. On peut réaliser ainsi la synthèse de cétones, aldéhydes ou acides α-éthyléniques.

Cette condensation avec les groupes méthyle et méthylène-acide des acides gras ou aliphato-aromatiques est connue sous le nom de réaction de Perkin[1]. Elle conduit à des acides non saturés. On admet qu'il se forme initialement un produit d'addition, un β-oxyacide, qui dans les conditions dans lesquelles on opère, élimine très facilement un groupe hydroxyle, sous forme d'eau, avec un atome d'hydrogène du groupe méthyle (α) voisin.

L'équation totale de condensation, tant avec les acides qu'avec les cétones, étant :

$$Ar-CHO + H_2C\begin{matrix}R'\\ \diagup\\ \diagdown\\ CO-R\end{matrix} \longrightarrow H_2O + Ar-C\begin{matrix}R'\\ \diagup\\ \diagdown\\ \| \\ CH-CO-R\end{matrix}$$

La facilité de réaction entre les aldéhydes aromatiques et les cétones fut mise en évidence par Claisen[2] qui réalisa plu-

1. W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, 1877, *31*, 389 et *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1877, *10*, 299.
2. Claisen, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1881, *14*, 2470.

sieurs condensations, entre autres celle de la benzaldéhyde avec l'acétone[1].

Parmi les applications les plus intéressantes de cette réaction on peut citer la synthèse de la pseudo-ionone[2], obtenue par condensation du citral avec l'acétone en présence d'hydrate de baryte, et celle de l'indigo, due à Baeyer et Drewsen[3], dont le point de départ est la condensation de l'aldéhyde ortho-nitrobenzoïque avec l'acétone.

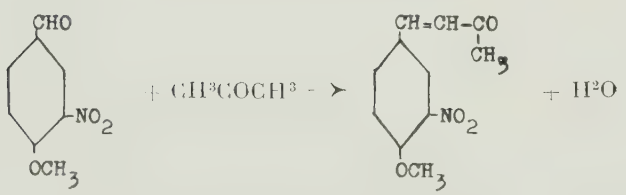
La réaction de Perkin s'effectue en traitant l'aldéhyde par sel de soude de l'acide que l'on veut condenser en présence de son anhydride, qui sert de déshydratant. C'est un mode pratique de préparation des acides de la série cinnamique.

La condensation des aldéhydes avec les cétones grasses se produit soit en présence de soude libre, soit de chlorure de zinc.

Nous avons appliqué ces réactions à l'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzylique et nous avons obtenu, assez facilement, bien que nous soyons gênés par la présence du groupement nitré, des dérivés stables et bien cristallisés.

Nous allons donner successivement les modes de préparation des dérivés de condensation de cet aldéhyde avec l'acétone, l'acétophénone et l'anhydride acétique.

1. CONDENSATION AVEC L'ACETONE : SYNTHESE DU NITRO-3 METHOXY-4 ω-ACETYLSTYROLENE



1. Claisen et Ponder (Synth. de la benzalacétone), *Ann.*, 1884, *223*, 139.
2. Tiemann et Kruger, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1893, *26*, 2692.
3. Baeyer et Drewsen, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1882, *15*, 2856.

La réaction se produit à froid. Dans une fiole, on introduit :

Acétone	17 grammes	(1/36 mol.)
Nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde	5 —	(1/36 mol.)
Eau	570 —	
Soude à 10%	6 cm³	

On agite mécaniquement pendant 24 heures, puis on laisse reposer. La bouillie jaune qui s'est formée est essorée, lavée à l'eau froide jusqu'à neutralité absolue et séchée. Recristallisée dans le benzène et l'alcool, elle donne de beaux cristaux orangés, assez solubles dans l'alcool, le benzène et les solvants organiques à chaud, et fondant à 161°.

Le rendement est presque quantitatif.

Dosage d'azote :

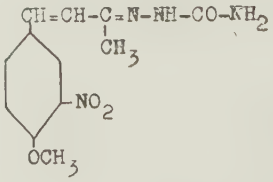
Poids de substance : 0,298 g.

V = 16 cm³ P = 769 mm. T = 17°

Azote % pour $C_{11}H_{11}O_4N$ { Calculé = 6,33 ; Trouvé = 6.34

Semicarbazone :

Elle se forme instantanément et se présente sous forme de cristaux jaunes très peu solubles dans les solvants organiques. Elle se décompose sans fondre à partir de 237°. Le point de fusion instantané au Maquenne est 265°. Le dosage d'azote nous a donné :



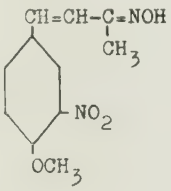
Poids de substance : 0,0403 g.

V = 7,05 cm³ P = 762 mm. T = 17°7

Azote % pour $C_{12}H_{14}O_4N_4$ { Calculé = 20,14 ; Trouvé = 20,17

Oxime :

L'oxime, soluble dans l'alcool chaud, est formée par de belles aiguilles colorées en jaune pâle et fondant à 177°.



Nous avons obtenu le résultat suivant pour son dosage d'azote :

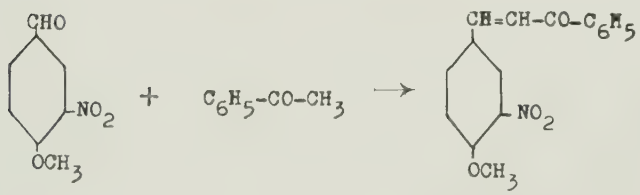
Poids de substance : 0,2430g.

V = 24,8 cm³ P = 768 mm. T = 18°5

Azote % pour $C_{11}H_{12}O_4N_2$ { Calculé = 11,86 ; Trouvé = 11,82

Il nous a été impossible d'obtenir un dérivé bromé cristallisé.

2. CONDENSATION AVEC L'ACETOPHENONE : SYNTHESE DU NITRO-3 METHOXY-4 ω-BENZOYLSTYROLENE



La condensation de l'aldéhyde avec l'acétophénone ne se fait pas si on emploie les mêmes proportions de soude et de cétone que dans l'opération précédente. Il faut utiliser moins de cétone, une solution plus concentrée de soude, et de l'alcool à 95° qui agit comme solvant.

On opère avec le mélange suivant :

Nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde .	5 grammes	(1/36 mol).
Acétophénone	5 —	(1/24 mol.)
Alcool à 95°	50 cm³	
Eau	50 cm³	
Soude à 10 %	10 cm³	

On agite pendant deux heures et on laisse reposer une journée. Il se forme un précipité qui est essoré, lavé à l'eau et séché. Par cristallisations dans l'alcool, on obtient des aiguilles orangées fondant à 144°.

Dosage d'azote :

Poids de substance : 0,4480 g.

V = 19,8 cm³ P = 765,5 mm. T = 21°2

Azote % pour $C_{16}H_{13}O_4N$ { Calculé = 4,94 / Trouvé = 5,03

Dosage de méthoxyle :

Poids de substance : 0,2795 g.

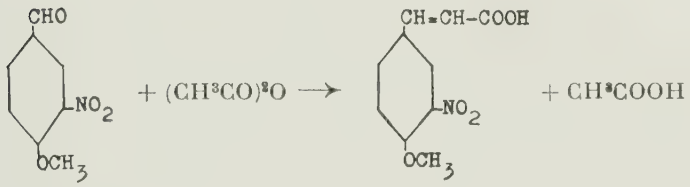
Poids d'iodure d'argent : 0,2350 g.

$O.CH_3$ % pour $C_{16}H_{13}O_4N$ { Calculé = 10,95 / Trouvé = 11,09

Dérivé dibromé :

Le composé cétonique étant insoluble à froid dans le tétrachlorure de carbone, on prépare le dérivé dibromé en dissolvant la cétone éthylénique dans le chloroforme où elle est encore très peu soluble et en lui faisant absorber à 0° une solution de brome dans le chloroforme. Par évaporation du solvant, après avoir traité l'excès de brome par une solution étendue de soude, on obtient des cristaux hexagonaux jaune pâle, qui recristallisés dans le benzène ont un point de fusion de 189° (Maquenne).

3. CONDENSATION AVEC L'ANHYDRIDE ACETIQUE : SYNTHESE DE L'ACIDE NITRO-3 METHOXY-4 CINNAMIQUE



L'anhydride acétique se condensant sur l'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzylique donne de l'acide nitro-3 méthoxy-4 cinnamique.

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on introduit :

Nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde	6	grammes
Anhydride acétique	5	—
Acétate de soude récemment fondu et pulvérisé	10	—

Après avoir chauffé ce mélange pendant 5 heures à 180° au bain d'huile, on y ajoute 10 cm³ d'anhydride acétique qui servent de solvant, et on maintient le feu pendant 8 heures encore.

On laisse refroidir légèrement le produit et on le verse dans 100 cm³ d'eau. Il se forme un précipité brun qui est essoré, lavé plusieurs fois à l'eau et traité par une solution aqueuse d'ammoniaque (20 cm³ d = 0,9 pour 200 cm³ d'eau). On laisse digérer quelque temps et on filtre la solution; l'insoluble est assez abondant. Le filtrat est à son tour versé dans une solution étendue d'acide sulfurique (15 cm³ d'acide de densité 1,84 pour 200 cm³ d'eau). L'acide nitro-3 méthoxy-4 cinnamique se sépare sous forme d'un précipité blanc. Pour purifier cet acide, on le redissout dans de la solution ammoniacale, de laquelle on le précipite par l'acide sulfurique étendu, ceci deux ou trois fois. Finalement on l'essore, le lave, le sèche et on le recristallise dans l'alcool.

Lors de la précipitation, il faut toujours verser la solution ammoniacale dans la solution sulfurique, car en faisant l'inverse on risquerait de faire précipiter en même temps que l'acide des sels ammoniacaux, qu'il faudrait éliminer par la suite.

L'acide nitro-3 méthoxy-4 cinnamique se présente sous forme d'aiguilles blanches soyeuses, jaunissant légèrement à l'air et à la lumière. Il est très soluble dans l'alcool chaud. Il se sublime à partir de 230° et fond à 240° (fusion instantanée au Maquenne).

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,3265 g.

V = 17,6 cm³ P = 760 mm. T = 17°

Azote pour % $C_{10}H_9O_5N$ { Calculé = 6,27 ; Trouvé = 6,25

Indice d'acide :

Poids de substance = 0,0704 g.

KOH N/10 utilisée pour la saponification : 3,1 cm³

Indice d'acide pour $C_{10}H_9O_5N$ { Calculé = 251 ; Trouvé = 248

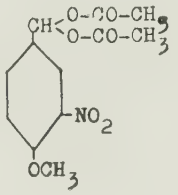
Dérivé dibromé :

Cet acide, soluble à chaud dans les solvants organiques courants, y est tout à fait insoluble à froid, par suite nous n'avons pu faire de dérivé dibromé.

Diacétate :

Le précipité brun insoluble dans l'ammoniaque se dissout dans l'alcool à l'ébullition, mais par refroidissement et éva-

poration il ne donne qu'une résine. Nous pensons qu'il a pu se former une réaction secondaire, l'anhydride acétique en excès réagissant sur l'aldéhyde pour donner un diacétate dont la formule serait :

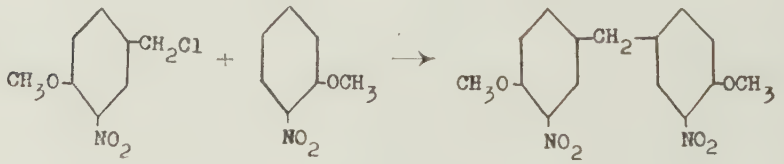


CHAPITRE V

Condensation du Nitro-3 Méthoxy-4 α-Chlorotoluène avec quelques Éthers-Oxydes Phénoliques et avec le Malonate d'Éthyle Sodé

Les chloroalcoylations des carbures benzéniques ou des éthers-oxydes phénoliques produisent en général, outre le chlorure cherché, un produit de condensation, qui est un dérivé du diphénylméthane.

Dans le cas de la chlorométhylation de l'ortho-nitranisol, on obtient le dinitro-3-3' méthoxy-4-4' diphénylméthane. Nous avons au début de ce travail cherché à éviter la formation de ce sous-produit.



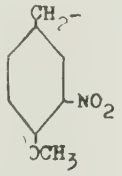
Il nous a paru intéressant de préparer directement ce corps en condensant le chlorure sur l'éther phénolique suivant une méthode dérivée de celle de Friedel et Krafts, utilisée par Ducasse[1] pour préparer les dérivés de condensation du méthoxy-2 méthyl-5 α-chlorotoluène.

Le catalyseur employé est le chlorure de zinc anhydre, qui

1. Ducasse, thèse, Paris, 1937, p. 45.

est plus doux que le chlorure d'aluminium et qui ne réagit pas sur la fonction éther phénolique.

La substitution de l'hydrogène actif de l'éther oxyde phénolique, par le radical



du chlorure se fait en para par rapport au groupement OCH_3.

Ceci est en accord avec la règle générale d'orientation d'Holleman, la substitution se faisant en position para, ou en position ortho, quand la première n'est pas libre, par rapport à la fonction OCH_3 du noyau benzénique. Cette règle a été confirmée par Ducasse (*loc. cit.*) qui a réussi à faire la synthèse du diméthoxy-2-4' méthyl-5 diphénylméthane par deux manières inverses.

1° Par action du méthoxy-2 méthyl-5 α-chlorotoluène sur l'anisol ;

2° Par action du chlorure d'anisyle sur le paracrésolate de méthyle.

Par cette même méthode, nous pouvons obtenir des dérivés dissymétriques en condensant le chlorure, successivement avec de l'ortho-nitranisol, de l'anisol et du para-crésolate de méthyle.

1. CONDENSATION AVEC L'ORTHO-NITRANISOL : SYNTHESE DU DINITRO-3-3' DIMETHOXY-4-4' DIPHENYLMETHANE

Ordinairement ces condensations se font dans l'éther de pétrole ou dans l'éther anhydre. Etant donné le peu de solubilité de notre chlorure dans ces corps, nous avons employé comme solvant du tétrachlorure de carbone.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, relié à un flacon de garde et à un flacon Durand rempli d'eau pour absorber l'acide chlorhydrique dégagé, on introduit :

Nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène	10 grammes (1/20 mol.)
Ortho-nitranisol	20 —
Tétrachlorure de carbone	70 cm³

On ajoute quelques fragments de chlorure de zinc anhydre et on chauffe au bain-marie pour amorcer la réaction. Au bout de trente minutes, l'acide chlorhydrique commence à se dégager, on continue à chauffer pendant 3 heures tout en ajoutant de temps à autre du chlorure de zinc broyé, 5 à 6 grammes en tout, et en agitant. Après ce laps de temps, il se forme même à chaud un dépôt au fond du ballon. On arrête le chauffage et on laisse refroidir. Le précipité formé est lavé à grande eau et séché. On obtient par cristallisation dans l'alcool 14 grammes de paillettes légèrement jaunes fondant à 163°. Le rendement est de 88%.

Dans le liquide filtré on peut extraire à l'éther l'ortho-nitranisol en excès qui par distillation laisse déposer encore quelques centigrammes de cristaux.

Le dinitro-3-3' diméthoxy-4-4' diphénylméthane a déjà été signalé par M. R. Quelet (*loc. cit.*). C'est un corps très peu soluble dans l'alcool et le benzène même à l'ébullition, assez soluble dans l'éther et l'acide acétique.

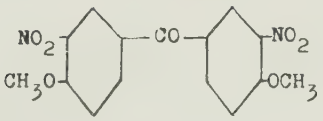
Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,2740 g.

V = 20,5 cm³ P = 766 mm. T = 16°

Azote % pour $C_{15}H_{13}O_6N_2$ { Calculé = 8,80 ; Trouvé = 8,76

Oxydation chromique : passage à la dinitro-3-3' diméthoxy-4-4' benzophénone.



Dans une solution de 3 grammes de bichromate de potassium dans 13 cm³ d'acide acétique, on introduit 2 grammes de dinitro-3-3' diméthoxy-4-4' diphénylméthane, on chauffe au bain-marie pendant 3 heures. La cétone cristallise à froid dans le ballon même ; on la filtre, la lave et la sèche.

Par cristallisation dans l'alcool, on obtient des aiguilles faiblement jaunes fondant à 189-190°, identiques à celles signalées par Van Alphen[1].

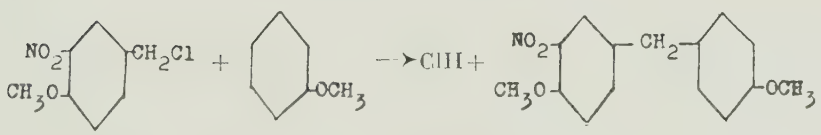
Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,3520 g.

V = 26,2 cm³ P = 748 mm. T = 18°

Azote % pour $C_{15}H_{12}O_7N_2$ { Calculé = 8,43 ; Trouvé = 8,41

2. CONDENSATION AVEC L'ANISOL : SYNTHESE DU NITRO-3 DIMETHOXY-4-4' DIPHENYLMETHANE



La condensation se produit dans les mêmes conditions qu'avec l'ortho-nitranisol et donne le nitro-3 diméthoxy-4-4' diphénylméthane.

1. Van Alphen, *Rec. Trav. Chim. P. B.*, 1930, *49*, 153.

On utilise :

Nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène	10 grammes
Anisol.....	15 —
Tétrachlorure de carbone	75 —
Chlorure de zinc	5 —

Il est nécessaire de chauffer pendant 6 heures, on recueille 5 grammes de produit cristallisé dans le ballon, et 4 grammes provenant de la distillation du produit résiduel. Le rendement est de 66%. Recristallisé dans l'alcool, ce corps se présente sous forme de très fins cristaux fondant à 75°.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,1831 g.

$V = 8{,}3\ cm^3$ $P = 759{,}5$ mm. $T = 18°$

Azote % pour $C_{15}H_{15}O_4N$ { Calculé = 5,12 ; Trouvé = 5,20

Oxydation chromique :

Pour la réaliser on chauffe 3 heures un mélange de :

Nitro-3 diméthoxy-4-4' diphénylméthane	2 grammes
Bichromate de sodium.....	3,5 —
Acide acétique	15 cm^3

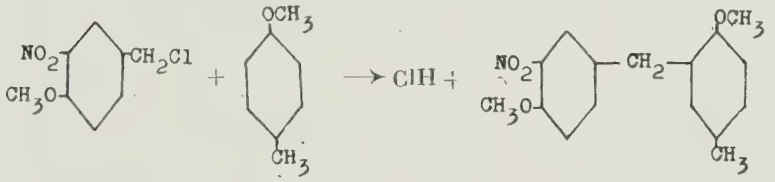
Le mélange est ensuite versé dans l'eau ; il se sépare un produit huileux qui est extrait à l'éther et lavé à la soude. Par évaporation de solvant, on obtient une cétone qu'il est impossible de faire cristalliser. De ce fait nous n'avons pu prendre son point de fusion.

Dans le but de vérifier la constitution du nitro-3 diméthoxy-4-4' diphénylméthane, nous avons essayé de réaliser sa synthèse en condensant le chlorure d'anisyle sur l'ortho-nitranisol. La réaction lente à démarrer à froid, s'emballe à chaud et donne une huile bleue foncée, incristallisable. Séchée sur du sulfate de soude, après évaporation du solvant, ce produit se décompose à la distillation.

Il y a eu, vraisemblablement, condensation du chlorure d'anisyle sur lui-même.

3. CONDENSATION AVEC LE PARA-CRESOLATE DE METHYLE : SYNTHESE DU DIMETHOXY-2-4' METHYL-5' NITRO-3 DIPHENYLMETHANE.

La réaction correspond à l'équation :



Elle se fait dans les mêmes conditions que précédemment, et donne le diméthoxy-4-2' méthyl-5' nitro-3 diphénylméthane.

On opère sur le mélange suivant :

Nitro-3 méthoxy-4 chlorotoluène.....	20	grammes
Paracrésolate de méthyle	35	—
Tétrachlorure de carbone	150	cm^3
Chlorure de zinc	6	grammes

On chauffe au bain-marie pendant 4 heures, on recueille le précipité formé au bout de ce temps. Le filtrat est lavé, séché, et soumis à la distillation fractionnée, on recueille ainsi le tétrachlorure de carbone, l'excès de paracrésolate de méthyle. Le résidu de la distillation cristallise par refroidissement.

Les cristaux obtenus, purifiés, ont un point de fusion identique à ceux qui étaient restés sur le filtre.

Le diméthoxy-4-2' méthyl-5' nitro-3 diphénylméthane est formé par des aiguilles, de couleur jaune citron, fondant à 214°.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,2814 g.

V = 12,1 cm³ P = 765,9 mm. T = 23°

Azote % pour $C_{16}H_{17}O_4N$ { Calculé = 4,88 ; Trouvé = 4,85

L'oxydation chromique donne un produit huileux.

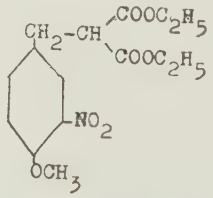
ACTION DU CHLORURE SUR LE MALONATE D'ETHYLE SODE

Les dérivés chlorométhylés, sous l'action du malonate d'éthyle sodé, ont la propriété de fixer le radical malonique et de se transformer en esters plus ou moins substitués de cet acide.

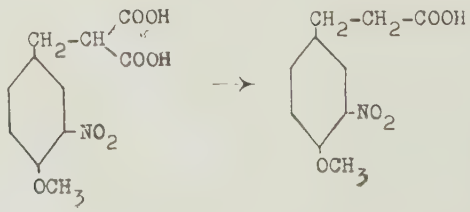
La réaction générale s'écrit :

$$CH_2(CO_2C_2H_5)_2 + C_2H_5ONa + R\text{-}CH_2Cl \longrightarrow R\text{-}CH_2CH(CO_2C_2H_5)_2 + C_2H_5OH + NaCl$$

En utilisant cette réaction avec le nitro-3 méthoxy-4 *a*-chlorotoluène on doit obtenir le corps suivant :



qui par saponification et perte de gaz carbonique peut nous mener à l'acide nitro-3 méthoxy-4 phényl-propionique :



Préparation de l'ester diétylique de l'acide nitro-3 méthoxy-4 benzyl-malonique

L'opération se fait en deux temps : on prépare d'abord le dérivé sodé du malonate d'éthyle.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant et d'une tubulure latérale on introduit :

Alcool absolu.....	60 cm³
Sodium.....	2,4 grammes

Il est recommandé d'employer de l'alcool absolu, car le rendement de la préparation est grandement influencé par le degré de pureté de l'alcool.

Quand l'alcoolate est formé, on laisse refroidir le ballon vers 50° et on ajoute 15,6 cm³ de malonate d'éthyle, fraîchement distillé sous pression réduite, et passant sous 2°.

A cette solution, on ajoute peu à peu le dérivé chloro méthylé et on porte à l'ébullition pendant 1 heure.

La solution jaunit et laisse déposer du chlorure de sodium; après refroidissement on chasse l'excès d'alcool sous pression réduite et on traite le contenu du ballon par de l'eau froide. L'ester précipite immédiatement. Après essorage, lavage, séchage et cristallisation dans l'alcool, on en obtient 17 grammes, soit un rendement de 53%.

Le di-ester éthylique de l'acide nitro-3 méthoxy-4 benzyl-malonique se présente sous forme de beaux cristaux blancs fondant à 123°. Il est très soluble dans l'alcool chaud et dans tous les solvants organiques.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,5382 g.

V = 20,3 cm³ P = 769,5 mm. T = 18°

Azote % pour $C_{15}H_{19}O_7N$ { Calculé = 4,36 / Trouvé = 4,33

Indice d'éther :

Poids de substance = 0,5920 g.
KOH N/10 utilisée = 3.6 cm³

Indice d'éther pour $C_{15}H_{19}O_7N$ { Calculé = 344,6 ; Trouvé = 340,6

Saponification de l'ester :
acide nitro-3 méthoxy-4 benzyl-malonique

Comme tous nos dérivés nitrés, cet ester se résinifie facilement à chaud en présence d'alcali, aussi faut-il prendre des précautions pour sa saponification et utiliser de la potasse alcoolique décinormale.

6 grammes d'ester sont chauffés pendant 2 heures au bain-marie avec 300 cm³ de potasse N/10. Après refroidissement on ajoute 50 cm³ d'eau et on distille sous pression réduite l'excès d'alcool, puis on reprend le résidu par 200 cm³ d'eau et on traite la solution par quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Il se forme un précipité blanc, gélatineux, qui filtré, essoré et recristallisé dans l'alcool donne 4,5 grammes de cristaux. La réaction est quantitative.

L'acide nitro-3 méthoxy-4 benzyl-malonique est un corps cristallisé blanc, jaunissant à l'air et à la lumière, fondant à 200°. Il est très soluble dans tous les solvants organiques.

Dosage d'azote :

Poids de substance = 0,3318 g.

V = 15,3 cm³ P = 753,5 mm. T = 16°2

Azote % pour $C_{11}H_{11}O_7N$ { Calculé = 5,20 ; Trouvé = 5,29

Essai de pyrolyse :

Pour obtenir l'acide nitro-3 méthoxy-4 phénylpropionique, nous avons essayé de chauffer le diacide précédent, mais même à 250° sous 15 mm. il ne perd pas d'acide carbonique et il se résinifie en partie. Il nous a été impossible de préparer le mono-acide.

CONCLUSIONS

Les résultats que nous avons obtenus au cours de ce travail peuvent se résumer ainsi :

1° Nous avons mis au point la préparation du nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène à partir de l'ortho-nitranisol.

2° Nous avons préparé à partir de ce corps et avec des rendements presque quantitatifs, par des méthodes rapides, l'alcool nitro-3 méthoxy-4 benzylique, et obtenu son acétate et plusieurs de ses éthers-oxydes, ainsi que le nitroso-3 méthoxy-4 α-méthoxytoluène.

3° Toujours à partir du dérivé chlorométhylé de l'ortho-nitranisol, et avec de bons rendements, nous avons préparé l'aldéhyde correspondant :

a) Par oxydation directe;

b) Par action de l'hexaméthylène-tétramine suivant la méthode de Sommelet.

L'oxydation directe du nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène, suivant la méthode de Grimaux et Lauth conduit rapidement à l'aldéhyde.

La deuxième méthode, beaucoup plus complexe et plus lente, fournit à la fois le nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde et la nitro-3 méthoxy-4 benzaldéhyde.

En traitant le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène par l'hexaméthylène-tétramine suivant la méthode de Delépine, nous avons obtenu uniquement la nitro-3 méthoxy-4 benzylamine et son chlorhydrate.

4° Nous avons étudié l'action de l'acétone, de l'acétophénone

et de l'anhydride acétique sur l'aldéhyde nitro-3 méthoxy-4 benzylique et avons ainsi préparé les dérivés éthyléniques correspondants :

a) le nitro-3 méthoxy-4 ω acétylstyrolène,
b) le nitro-3 méthoxy-4 ω benzoylstyrolène.
c) l'acide nitro-3 méthoxy-4 cinnamique.

5° Nous avons également condensé le nitro-3 méthoxy-4 α-chlorotoluène avec quelques éthers phénoliques, tels que l'anisol, l'ortho-nitranisol, le para-crésolate de méthyle, en présence de chlorure de zinc, et nous avons obtenu les dérivés correspondants du diphénylméthane.

Enfin, par action du malonate d'éthyle sodé sur le dérivé chlorométhylé de l'ortho-nitranisol, nous avons obtenu le diester et l'acide nitro-3 méthoxy-4 phényl-malonique.

Vu.
Le Doyen,
U. CHAINE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 9 Février 1938.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

Imp. BIÈRE, 18, rue du Peugue, Bordeaux (France). — 1938.